

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 291**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 205/06 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2015 PCT/US2015/010827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15106108**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 15734870 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3094318**

54 Título: **Nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados y su método de utilización para el tratamiento de la encefalopatía hepática**

30 Prioridad:

13.01.2014 US 201461926869 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.11.2020

73 Titular/es:

**KANNALIFE SCIENCES, INC. (100.0%)
3805 Old Easton Road
Doylestown, PA 18902, US**

72 Inventor/es:

**BRENNEMAN, DOUGLAS E.;
KINNEY, WILLIAM ALVIN;
MCDONNELL, MARK y
PETKANAS, DEAN**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 791 291 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados y su método de utilización para el tratamiento de la encefalopatía hepática

5

Campo de invención

La presente invención describe nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados y métodos útiles para el tratamiento de la encefalopatía hepática y afecciones relacionadas. La presente invención describe además un nuevo quimiotipo útil para el tratamiento de enfermedades asociadas con la encefalopatía hepática. La presente invención describe además un nuevo quimiotipo útil como agentes neuroprotectores.

10

Antecedentes de la invención

La encefalopatía hepática (EH) es un trastorno neuropsiquiátrico que incluye déficit de aprendizaje y deterioro de la memoria a largo plazo. Si no se controla, la EH puede progresar a coma hepático (asimismo conocido como coma hepaticum), y finalmente a la muerte (Cordoba, 2011). La patogénesis de la EH incluye daños en la corteza prefrontal, el cuerpo estriado y el hipocampo (Aria et al., 2013). La encefalopatía hepática es causada por la acumulación de sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo que normalmente son eliminadas por el hígado. Se ha demostrado previamente que la función hepática deteriorada y la enfermedad hepática están asociadas con la producción de radicales libres y estrés oxidativo (Bailey y Cunningham, 1998). La acumulación de estos radicales libres y el estrés oxidativo contribuyen al deterioro cognitivo, los déficits de aprendizaje, el deterioro de la memoria, así como al daño y la muerte del tejido neuronal.

15

20

25

30

35

40

Un concepto emergente es que la neuroprotección mediante la prevención del estrés mediado por radicales libres y el estrés oxidativo evitará el daño neuronal asociado con la encefalopatía hepática, y evitará el deterioro cognitivo, los déficits de aprendizaje, el deterioro de la memoria, así como el daño y la muerte del tejido neuronal asociado con la EH. Los compuestos capaces de actuar como agentes neuroprotectores al bloquear el daño causado por los radicales libres y el estrés oxidativo evitarán el daño neuronal asociado con la encefalopatía hepática y evitarán el deterioro cognitivo, los déficits de aprendizaje, el deterioro de la memoria, así como el daño y la muerte del tejido neuronal asociado con la EH. Asimismo es conocido que el estrés mediado por radicales libres y el estrés oxidativo contribuyen a afecciones patológicas adicionales que incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxisquémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los compuestos capaces de actuar como agentes neuroprotectores serán útiles para el tratamiento de epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxisquémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

45

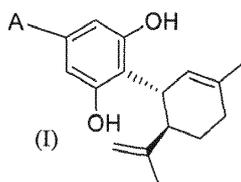
50

Existe una gran necesidad de agentes neuroprotectores que modifiquen la enfermedad y sean efectivos en el tratamiento de pacientes que experimentan EH. La presente invención aborda la necesidad de prevenir el estrés mediado por radicales libres y el estrés oxidativo, así como de prevenir el daño neuronal asociado con la EH. La presente invención aborda además la necesidad de prevenir el deterioro cognitivo, los déficits de aprendizaje, el deterioro de la memoria, así como el daño y la muerte del tejido neuronal asociado con la EH. La presente invención asimismo aborda la larga necesidad de nuevos tratamientos y medios para prevenir enfermedades con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo en su etiología, que incluyen, por ejemplo, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxisquémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

55

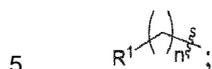
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados, compuestos de fórmula (I),

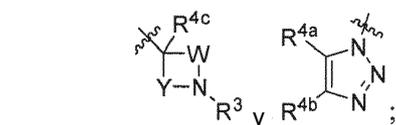


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos, en la que:

A es



R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en



W es (CH₂)_m;

m es 1 o 2;

15 Y es (CH₂)_q;

q es 1 o 2;

20 n es 1, 2 o 3;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en COR⁵, CO₂R⁶, CONR^{7a}R^{7b}, SO₂NR^{7a}R^{7b}, y SO₂R⁸;

25 R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

R^{4c} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y OH;

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

30 R⁶ es alquilo de C₁₋₆;

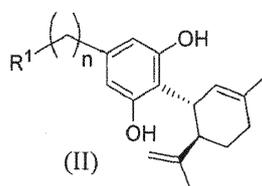
R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

35 R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆.

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (I).

40 Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (I) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (II):

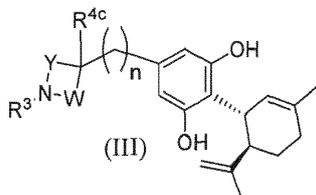


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (II).

50 Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (II) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (III):

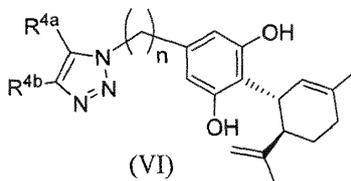


5 incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (III).

10 Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (III) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (VI):



15 incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (VI) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

20 Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (VI).

La presente invención se refiere además a composiciones que comprenden:

25 una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención, y un excipiente.

La presente invención asimismo se refiere a los compuestos para uso en un método para tratar o prevenir la encefalopatía hepática, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición según la presente invención.

30 La presente invención se refiere además a los compuestos para uso en un método para tratar o prevenir la encefalopatía hepática, en el que dicho método comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención, y un excipiente.

35 La presente invención asimismo se refiere a los compuestos para uso en un método para tratar o prevenir enfermedades con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo en su etiología, que incluyen, por ejemplo, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxoischémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición según la presente invención.

45 La presente invención todavía se refiere además a los compuestos para uso en el método para tratar o prevenir enfermedades con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo en su etiología, que incluyen, por ejemplo, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxoischémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), en el que dicho método comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención, y un excipiente.

50 La presente invención asimismo se refiere a los compuestos para uso en un método para tratar o prevenir enfermedades o afecciones asociadas con enfermedades con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo en su etiología, que incluyen, por ejemplo, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxoischémica posterior al paro cardíaco,

encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Dichos métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición según la presente invención.

- 5 La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar 1,3-bencenodiolos funcionalizados de la presente invención.

Estos y otros objetos, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos ordinarios en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en la presente memoria son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se especifique lo contrario. Todos los documentos citados están, en la parte relevante, incorporados a la presente memoria como referencia; la cita de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es técnica anterior con respecto a la presente invención.

15 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1: Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de KLS-13019 (ejemplo 2) después de administraciones únicas IV y PO en ratones CD1 (N = 3/punto de tiempo).

- 20 Figura 2: Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de KLS-13019 (ejemplo 2) después de una única administración PO de 10 mg/kg en ratones CD1 (N = 3/punto de tiempo).

Descripción detallada de la invención

25 Los 1,3-bencenodiolos funcionalizados de la presente invención son capaces de tratar y prevenir enfermedades asociadas con el estrés mediado por radicales libres y el estrés oxidativo, que incluyen, por ejemplo, encefalopatía hepática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardíaco, y encefalopatía epiléptica. Se ha descubierto que la prevención del estrés mediado por radicales libres y el estrés oxidativo evitará el daño y la muerte del tejido neuronal, así como asimismo impedirá el deterioro cognitivo, los déficits de aprendizaje, y el deterioro de la memoria asociados con el daño y la muerte del tejido neuronal. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que los agentes neuroprotectores de la descripción pueden mejorar, disminuir, hacer de otro modo que se controlen, enfermedades asociadas con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo. Las enfermedades asociadas con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo incluyen, pero no se limitan a, encefalopatía hepática, epilepsia, dolor neuropático, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, encefalopatía traumática crónica (ETC), encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardíaco, encefalopatía epiléptica, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen como que presentan, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, o cuando los procedimientos se describen como que presentan, que incluyen, o que comprenden etapas específicas del procedimiento, se contempla que las composiciones de las presentes enseñanzas asimismo consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados, y que los procedimientos de las presentes enseñanzas asimismo consistan esencialmente en, o consistan en, las etapas de procesamiento citadas.

En la solicitud, cuando se afirma que un elemento o componente se incluye en y/o se selecciona de una lista de elementos o componentes citados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados y puede ser seleccionado de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes citados.

El uso del singular en la presente memoria incluye el plural (y viceversa) a menos que se indique específicamente lo contrario. Además, cuando el uso del término "alrededor de" es anterior a un valor cuantitativo, las presentes enseñanzas asimismo incluyen el valor cuantitativo específico en sí, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Debe apreciarse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante en tanto que las enseñanzas actuales permanezcan operativas. Además, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

65 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, "alquilo" y/o "alifático", ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que

presentan 1 a 20 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, por ejemplo 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo de C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, o a la porción de alquilo de un sustituyente que contiene un alquilo más grande. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituidos incluyen hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxi-1-etilo, 1,2-difluoroetilo, 3-carboxipropilo, y similares. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como (alquil C₁₋₆)₂amino, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en la presente memoria, los términos grupos “alqueno” y “alquino”, ya sea que se usen solos o como parte de un grupo sustituyente, se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que presentan 2 o más átomos de carbono, preferentemente 2 a 20, en las que una cadena de alqueno presenta por lo menos un doble enlace en la cadena, y una cadena de alquino presenta por lo menos un triple enlace en la cadena. Los grupos alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de grupos alqueno incluyen etenilo, 3-propenilo, 1-propenilo (asimismo 2-metiletlenilo), isopropenilo (asimismo 2-metiletlen-2-ilo), buten-4-ilo, y similares. Los ejemplos no limitativos de grupos alqueno sustituidos incluyen 2-cloroetenilo (asimismo 2-clorovinilo), 4-hidroxibuten-1-ilo, 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo, 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo, y similares. Los ejemplos no limitativos de grupos alquino incluyen etinilo, prop-2-ino (asimismo propargilo), propin-1-ilo, y 2-metil-hex-4-in-1-ilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquino sustituidos incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino, 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo, 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino, y similares.

Como se usa en la presente memoria, “cicloalquilo”, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo que contiene carbono no aromático que incluye grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados, por ejemplo que presentan de 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferentemente de 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono anulares, o incluso 3 a 4 átomos de carbono anulares, y que opcionalmente contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) enlaces dobles o triples. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclicos (por ejemplo, que contienen sistemas anulares condensados, en puente y/o espiro), en los que los átomos de carbono están ubicados dentro o fuera del sistema anular. Cualquier posición anular adecuada del grupo cicloalquilo se puede unir covalentemente a la estructura química definida. Los anillos de cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo incluyen: ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, decalinilo, 2,5-dimetilciclopentilo, 3,5-diclorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo, octahidropentaleno, octahidro-1*H*-indenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo, decahidroazulenilo; biciclo[6.2.0]decanilo, decahidronaftaleno, y dodecahidro-1*H*-fluorenilo. El término “cicloalquilo” asimismo incluye anillos carbocíclicos que son anillos hidrocarbonados bicíclicos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen biciclo-[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo[3.3.3]undecanilo.

“Haloalquilo” pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que presentan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los grupos haloalquilo incluyen grupos perhaloalquilo, en los que todos los hidrógenos de un grupo alquilo han sido reemplazados por halógenos (por ejemplo, -CF₃, -CF₂CF₃). Los grupos haloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, además de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fluorometilo, dicloroetilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo.

El término “alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos. El término alcoxi cíclico de C₃-C₆ se refiere a un anillo que contiene 3 a 6 átomos de carbono y por lo menos un átomo de oxígeno (por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidro-2*H*-pirano). Los grupos alcoxi cíclicos de C₃-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término “arilo”, ya sea usado solo o como parte de otro grupo, se define en la presente memoria como un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono, o como un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Los anillos arílicos pueden ser, por ejemplo, un anillo fenílico o naftílico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen: fenilo, naftileno-1-ilo, naftileno-2-ilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-metilfenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-(*N,N*-di-etilamino)fenilo, 2-cianofenilo, 2,6-di-*terc*-butilfenilo, 3-metoxifenilo, 8-hidroxinaftileno-2-ilo, 4,5-dimetoxinaftileno-1-ilo, y 6-ciano-naftileno-1-ilo. Los grupos arilo asimismo incluyen, por ejemplo, anillos fenílicos o naftílicos condensados con uno o más anillos de carbono saturados o parcialmente saturados (por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, indanilo), que pueden sustituirse en uno o más átomos de carbono de los anillos aromáticos y/o saturados o parcialmente saturados.

El término “arilalquilo” o “aralquilo” se refiere al grupo -alquil-arilo, en el que los grupos alquilo y arilo son como se definen en la presente memoria. Los grupos aralquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo, y similares.

Los términos “heterocíclico” y/o “heterociclo” y/o “heterociclilo”, ya se usen solos o como parte de otro grupo, se definen en la presente memoria como uno o más anillos que presentan de 3 a 20 átomos, en los que por lo menos un átomo en por lo menos un anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), y en los que, además, el anillo que incluye el heteroátomo es no aromático. En los grupos de heterociclo que incluyen 2 o más anillos condensados, el anillo que no presenta heteroátomo puede ser arilo (por ejemplo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, cromanilo). Los grupos de heterociclo ejemplificativos presentan de 3 a 14 átomos anulares, de los cuales de 1 a 5 son heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo de heterociclo pueden estar oxidados. Los grupos de heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos.

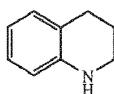
Los ejemplos no limitativos de unidades heterocíclicas que presentan un solo anillo incluyen: diazirinilo, aziridinilo, urazolilo, azetidino, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolinilo, oxatiazolidinonilo, oxazolidinonilo, hidantoinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropirano, tetrahydropirano, piperidin-2-onilo (valerolactama), 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepinilo, 2,3-dihidro-1*H*-indol, y 1,2,3,4-tetrahydro-quinolina. Los ejemplos no limitativos de unidades heterocíclicas que presentan 2 o más anillos incluyen: hexahidro-1*H*-pirrolizino, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, indolinilo, isoindolinilo, y decahidro-1*H*-cicloocta[*b*]pirrolilo.

El término “heteroarilo”, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se define en la presente memoria como uno o más anillos que presentan de 5 a 20 átomos, en los que por lo menos un átomo en por lo menos un anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), y en los que además por lo menos uno de los anillos que incluye un heteroátomo es aromático. En grupos heteroarilo que incluyen 2 o más anillos condensados, el anillo que no lleva heteroátomo puede ser un carbociclo (por ejemplo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo). Los grupos heteroarilo ejemplificativos presentan de 5 a 14 átomos anulares y contienen de 1 a 5 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo heteroarilo pueden estar oxidados. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos. Los ejemplos no limitativos de anillos heteroarílicos que contienen un solo anillo incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, triazinilo, tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirimidinilo, 2-fenilpirimidinilo, piridinilo, 3-metilpiridinilo, y 4-dimetilaminopiridinilo. Los ejemplos no limitativos de anillos heteroarílicos que contienen 2 o más anillos condensados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, naftiridinilo, fenantridinilo, 7*H*-purinilo, 9*H*-purinilo, 6-amino-9*H*-purinilo, 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, 2-fenilbenzo[*d*]tiazolilo, 1*H*-indolilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1-*H*-indolilo, quinoxalinilo, 5-metilquinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 8-hidroxi-quinolinilo, e isoquinolinilo.

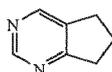
Un ejemplo no limitativo de un grupo heteroarilo como se describió anteriormente es heteroarilo de C₁-C₅, que presenta 1 a 5 átomos de carbono anulares y por lo menos un átomo anular adicional que es un heteroátomo (preferentemente 1 a 4 átomos anulares adicionales que son heteroátomos) independientemente seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Los ejemplos de heteroarilo de C₁-C₅ incluyen, pero no se limitan a, triazinilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, isoxazolin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo.

A menos que se indique lo contrario, cuando dos sustituyentes se toman juntos para formar un anillo que presenta un número especificado de átomos anulares (por ejemplo, R² y R³ junto con el nitrógeno (N) al que están unidos para formar un anillo que presenta de 3 a 7 miembros anulares), el anillo puede tener átomos de carbono y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). El anillo puede estar saturado o parcialmente saturado, y puede estar opcionalmente sustituido.

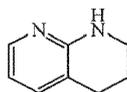
En el contexto de la presente invención, se considerarán que las unidades anulares condensadas, así como los anillos espirocíclicos, los anillos bicíclicos, y similares, que comprenden un solo heteroátomo, pertenecen a la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene el heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina que presenta la fórmula:



se considera, en el contexto de la presente invención, una unidad heterocíclica. 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopentapirimidina que presenta la fórmula:



5 se considera, en el contexto de la presente invención, una unidad heteroarílica. Cuando una unidad anular condensada contiene heteroátomos tanto en un anillo saturado como en uno arílico, el anillo arílico predominará y determinará el tipo de categoría a la que se asigna el anillo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina que presenta la fórmula:



10 se considera, en el contexto de la presente invención, una unidad heteroarílica.

Siempre que un término o cualquiera de sus raíces prefijas aparezcan en el nombre de un sustituyente, el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, cada vez que el término "alquilo" o "arilo", o cualquiera de sus raíces prefijas aparecen en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo".

El término "sustituido" se usa en toda la memoria descriptiva. El término "sustituido" se define en la presente memoria como un resto, ya sea acíclico o cíclico, que presenta uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes (por ejemplo, 1 a 10) como se define a continuación en la presente memoria. Los sustituyentes son capaces de reemplazar uno o dos átomos de hidrógeno de un solo resto a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo, y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino, y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi, y similares. El término "sustituido" se usa en toda la presente memoria descriptiva para indicar que un resto puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando un resto se describe como "sustituido", se puede reemplazar cualquier número de los átomos de hidrógeno. Por ejemplo, difluorometilo es un alquilo de C₁ sustituido; trifluorometilo es un alquilo de C₁ sustituido; 4-hidroxifenilo es un anillo aromático sustituido; (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es un alquilo de C₈ sustituido; 3-guanidinopropilo es un alquilo de C₃ sustituido; y 2-carboxipiridinilo es un heteroarilo sustituido.

Los grupos variables definidos en la presente memoria, por ejemplo grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilo, heterociclo y heteroarilo definidos en la presente memoria, ya se usen solos o como parte de otro grupo, pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos opcionalmente sustituidos se indicarán así.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de sustituyentes que pueden sustituir átomos de hidrógeno en un resto: halógeno (cloro (Cl), bromo (Br), flúor (F) y yodo (I)), -CN, -NO₂, oxo (=O), -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -SO₂R¹¹, -SO₂OR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, cicloalquilo de C₃₋₁₄, arilo, heterociclo, o heteroarilo, en los que cada uno de los grupos alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclo, y heteroarilo está opcionalmente sustituidos con 1-10 (por ejemplo, 1-6 o 1-4) grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, oxo, y R¹¹; en los que R¹¹, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -S(O)₂OR¹², -N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₆), arilo, heterociclo, o heteroarilo, o dos unidades R¹¹, tomadas junto con el o los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido, en el que dicho carbociclo o heterociclo presenta 3 a 7 átomos anulares; en los que R¹², en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₈, alquino de C₂₋₈, cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₆), arilo, heterociclo, o heteroarilo, o dos unidades R¹², tomadas junto con el o los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido, en el que dicho carbociclo o heterociclo presenta preferentemente 3 a 7 átomos anulares.

En algunas formas de realización, los sustituyentes se seleccionan de

- 55 i) -OR¹³; por ejemplo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;
- ii) -C(O)R¹³; por ejemplo, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -C(O)OR¹³; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- 60 iv) -C(O)N(R¹³)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

- v) $-N(R^{13})_2$; por ejemplo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$;
- vi) halógeno: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;
- 5 vii) $-CH_eX_g$; en el que X es halógeno, m es de 0 a 2, $e+g=3$; por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, o $-CBr_3$;
- viii) $-SO_2R^{13}$; por ejemplo, $-SO_2H$; $-SO_2CH_3$; $-SO_2C_6H_5$;
- ix) alquilo de C_1-C_6 lineal, ramificado, o cíclico;
- 10 x) ciano
- xi) nitro;
- 15 xii) $N(R^{13})C(O)R^{13}$;
- xiii) oxo ($=O$);
- xiv) heterociclo; y
- 20 xv) heteroarilo.

en los que cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido) o cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo de C_3-C_4 opcionalmente sustituido); o dos unidades R^{13} se pueden tomar juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos anulares. En ciertos aspectos, cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 .

30 En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de compuestos se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, la expresión "alquilo de C_{1-6} " está destinada específicamente a describir individualmente alquilo de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_4-C_5 , y C_5-C_6 .

35 En el contexto de la presente invención, los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" representan igualmente bien los nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados descritos en la presente memoria, incluyendo todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales, y similares, y los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" se usan de forma intercambiable en toda la presente memoria descriptiva.

40 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener un átomo asimétrico (asimismo denominado centro quiral), y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, lo que puede dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Las presentes enseñanzas y compuestos descritos en la presente memoria incluyen tales enantiómeros y diastereómeros, así como los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos, así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, pero no se limitan a, formación de sal diastereomérica, resolución cinética, y síntesis asimétrica. Las presentes enseñanzas asimismo comprenden los isómeros cis y trans de compuestos que contienen restos alquenílicos (por ejemplo, alquenos e iminas). Asimismo se entiende que las presentes enseñanzas comprenden todos los regioisómeros posibles, y sus mezclas, que pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos de separación estándar conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, y cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las presentes enseñanzas, que pueden tener un resto ácido, pueden formarse usando bases orgánicas e inorgánicas. Se contemplan sales tanto mono como polianiónicas, dependiendo del número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio; sales de amoniaco y sales de aminas orgánicas, tales como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior (por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina), o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior (por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina). Los ejemplos no limitativos específicos de bases inorgánicas incluyen $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , $KHCO_3$, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $LiOH$, $NaOH$, KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . Asimismo se pueden formar sales internas. De manera similar, cuando un compuesto descrito en la presente memoria contiene un resto básico, se pueden formar sales usando ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, las sales

se pueden formar a partir de los siguientes ácidos: acético, propiónico, láctico, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, tartárico, succínico, dicloroacético, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, y canfosulfónico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición (por ejemplo, en $N(R^{12})_2$, cada R^{12} puede ser igual o diferente que el otro). Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Los términos “tratar” y “tratando” y “tratamiento”, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar, inhibir, mejorar y/o aliviar parcial o completamente una afección de la que se sospecha que sufre un paciente.

Como se usa en la presente memoria, “terapéuticamente eficaz” y “dosis eficaz” se refieren a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad o efecto biológico deseable.

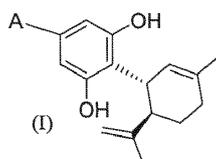
Como se usa en la presente memoria, el término “neuroprotección” significa la protección de las neuronas en el cerebro, sistema nervioso central o sistema nervioso periférico de la muerte y/o daño. Preferentemente, las neuronas están protegidas de la muerte o el daño causado por el estrés oxidativo o el exceso de glutamato.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “agente neuroprotector” significará un compuesto que proporciona neuroprotección.

Excepto cuando se indique, los términos “sujeto” o “paciente” se usan de forma intercambiable, y se refieren a mamíferos tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como a animales experimentales tales como conejos, ratas, y ratones, y otros animales. Por lo tanto, el término “sujeto” o “paciente”, como se usa en la presente memoria, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al que se pueden administrar los compuestos de la invención. En una forma de realización ejemplificativa de la presente invención, para identificar pacientes para tratamiento según los métodos de la invención, se emplean métodos de detección aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con una enfermedad o afección seleccionada o sospechada, o para determinar el estado de una enfermedad o afección existente en un sujeto. Estos métodos de detección incluyen, por ejemplo, evaluaciones convencionales para determinar los factores de riesgo que pueden estar asociados con la enfermedad o afección seleccionada o sospechada. Estos y otros métodos de rutina permiten al médico seleccionar pacientes que necesitan terapia usando los métodos y compuestos de la presente invención.

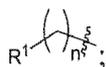
Los nuevos 1,3-bencenodiolos funcionalizados de la presente invención:

Los compuestos de la presente invención son 1,3-bencenodiolos funcionalizados, e incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptadas que presentan la fórmula:

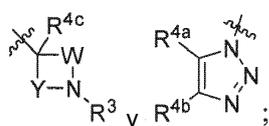


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y sus complejos, en la que:

A es



R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



W es $(CH_2)_m$;

m es 1 o 2;

Y es $(CH_2)_q$;

q es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en COR^5 , CO_2R^6 , $CONR^{7a}R^{7b}$, $SO_2NR^{7a}R^{7b}$, y SO_2R^8 ;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

R^{4c} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y OH;

R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

R^6 es alquilo de C_{1-6} ;

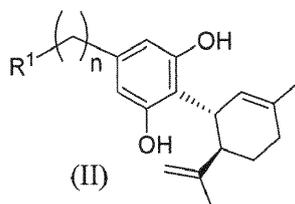
R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} .

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (I) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (II):

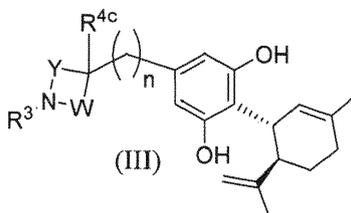


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (II).

Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (II) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (III):

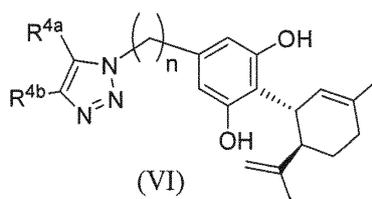


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (III).

Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (III) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (VI):

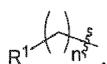


incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y complejos de los mismos.

5 Los compuestos de la presente invención incluyen además enantiómeros de compuestos de la fórmula (VI).

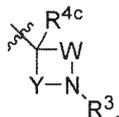
Los compuestos de la presente invención incluyen además compuestos de la fórmula (VI) que están marcados isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

10 A es



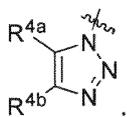
En algunas formas de realización, R¹ es

15



En algunas formas de realización, R¹ es

20



En algunas formas de realización, n es 1.

En algunas formas de realización, n es 2.

25

En algunas formas de realización, n es 3.

En algunas formas de realización, W es (CH₂).

30

En algunas formas de realización, W es (CH₂)₂.

En algunas formas de realización, m es 1.

En algunas formas de realización, m es 2.

35

En algunas formas de realización, Y es (CH₂).

En algunas formas de realización, Y es (CH₂)₂.

40

En algunas formas de realización q es 1.

En algunas formas de realización q es 2.

En algunas formas de realización, R³ es COR⁵.

45

En algunas formas de realización, R³ es CO₂R⁶.

En algunas formas de realización, R³ es CONR^{7a}R^{7b}.

50

En algunas formas de realización, R³ es SO₂NR^{7a}R^{7b}.

En algunas formas de realización, R³ es SO₂R⁸.

En algunas formas de realización, R^{4a} es hidrógeno.

5 En algunas formas de realización, R^{4a} es alquilo de C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R^{4b} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{4b} es alquilo de C₁₋₆.

10 En algunas formas de realización, R^{4c} es OH.

En algunas formas de realización, R^{4c} es hidrógeno.

15 En algunas formas de realización, R⁵ es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R⁵ es alquilo de C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R⁶ es alquilo de C₁₋₆.

20 En algunas formas de realización, R^{7a} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{7a} es alquilo de C₁₋₆.

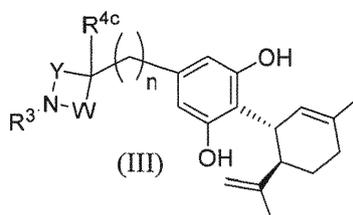
En algunas formas de realización, R^{7b} es hidrógeno.

25 En algunas formas de realización, R^{7b} es alquilo de C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R⁸ es hidrógeno.

30 En algunas formas de realización, R⁸ es alquilo de C₁₋₆.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que presentan la fórmula (III) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

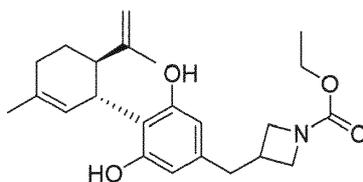


35 en la que ejemplos no limitativos de R³, R^{4c}, Y, W, y n se definen en la presente memoria a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

40

Entrada	R ³	R ^{4c}	Y	W	N
1	COCH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
2	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
4	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂	1
5	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂	1
6	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
7	COCH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
8	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
10	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
11	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
12	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
13	COCH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
14	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
15	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
16	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
17	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1



tiene el nombre químico 3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-carboxilato de etilo.

5

Procedimiento

Se describe un procedimiento para preparar el y uno o más excipientes de la presente invención.

10 Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden preparar según los procedimientos descritos en la presente memoria, a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la bibliografía, o intermedios fácilmente preparados, utilizando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la materia. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas, y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales, se pueden obtener
15 fácilmente de la bibliografía científica relevante o de los libros de texto estándar en el campo. Se apreciará que cuando se dan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), asimismo se pueden usar otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los agentes reaccionantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un
20 experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas se pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos descritos en la presente memoria.

25 Los procedimientos descritos en la presente memoria pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o cromatografía, tales como la cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), la cromatografía de gases (GC), la cromatografía de permeación en gel (GPC), o la cromatografía de capa fina (TLC).

30 La preparación de los compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed. (Wiley & Sons, 1991), cuya descripción completa se incorpora
35 a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Las reacciones o los procedimientos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados son típicamente sustancialmente no reactivos con los agentes reaccionantes, intermedios
40 y/o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

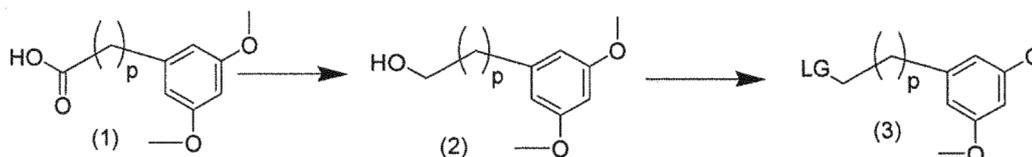
45 Los compuestos de estas enseñanzas se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de estas enseñanzas pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos estándar descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según el método ilustrado en los esquemas sintéticos
50 generales a continuación.

Esquemas sintéticos generales para la preparación de compuestos.

Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de esta invención pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos estándar descritos en la bibliografía. Según la presente invención,
55 los compuestos del género pueden producirse mediante uno de los siguientes esquemas de reacción.

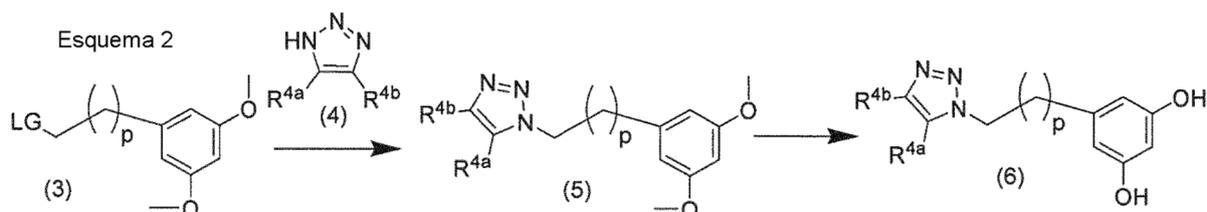
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los procedimientos descritos en los esquemas 1-48.

Esquema 1

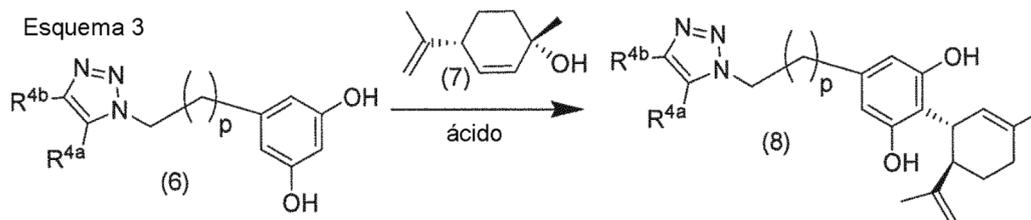


Un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (1), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en el que p es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (2). Un compuesto de la fórmula 2 se convierte entonces en un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un grupo saliente tal como yodo, bromo, metanosulfonato, tosilato, y similares, mediante uno de los siguientes métodos. Un compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con yodo en presencia de trifenilfosfina, en presencia de imidazol, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un átomo de yodo. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con bromo en presencia de trifenilfosfina, en presencia de imidazol, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un átomo de bromo. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina, en presencia de imidazol, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un átomo de bromo. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un metanosulfonato. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con cloruro de toluenosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) en la que LG es un toluenosulfonato.

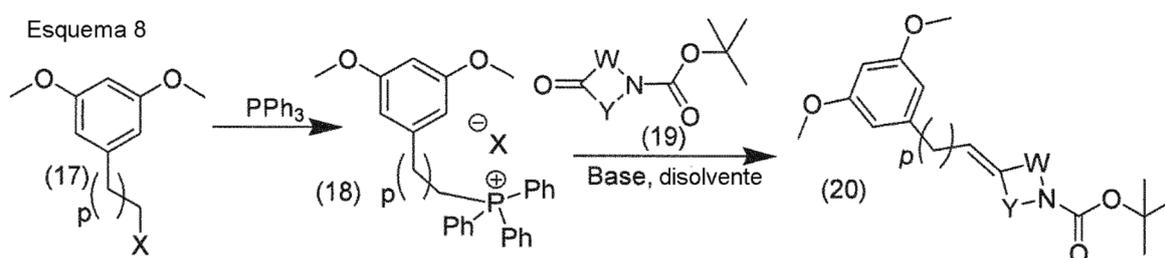
Esquema 2



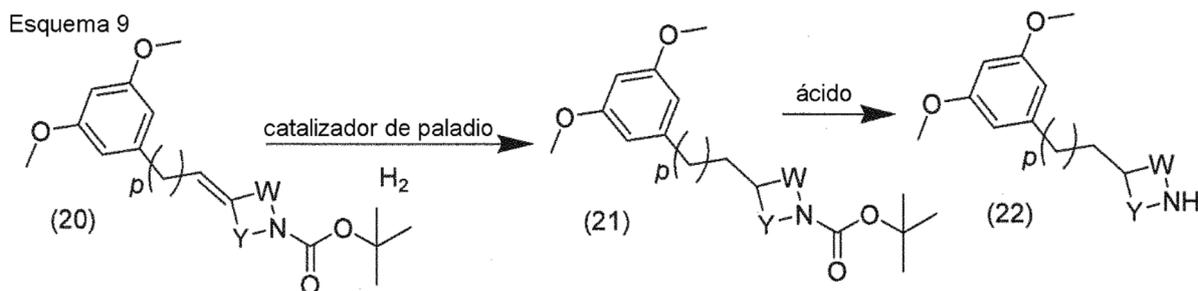
Un compuesto de la fórmula (3) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (4), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (5). Un compuesto de la fórmula (5) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (6). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (5) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (6).



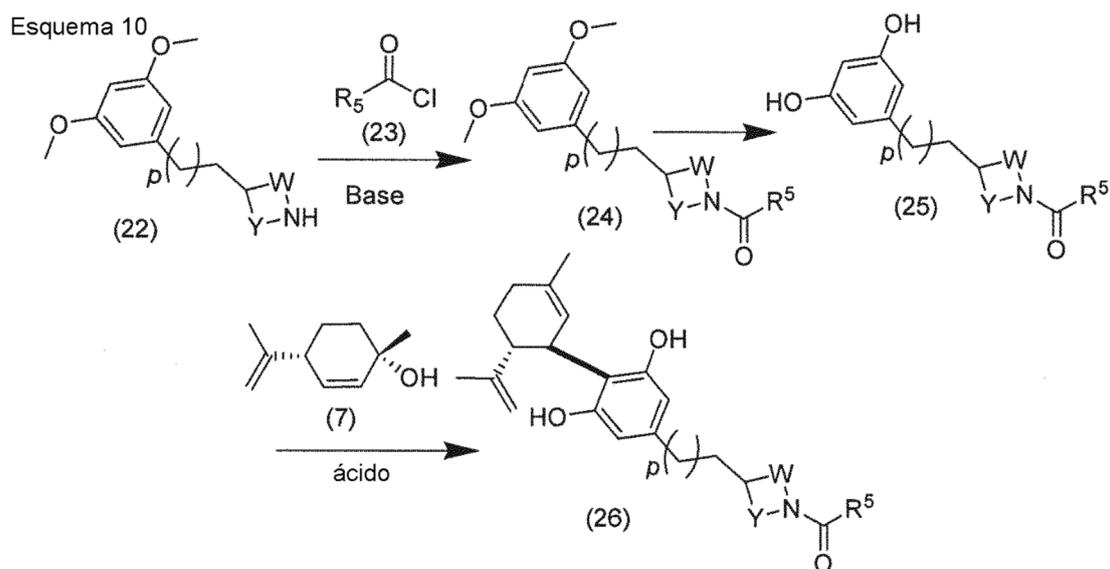
Un compuesto de la fórmula (6) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (8).



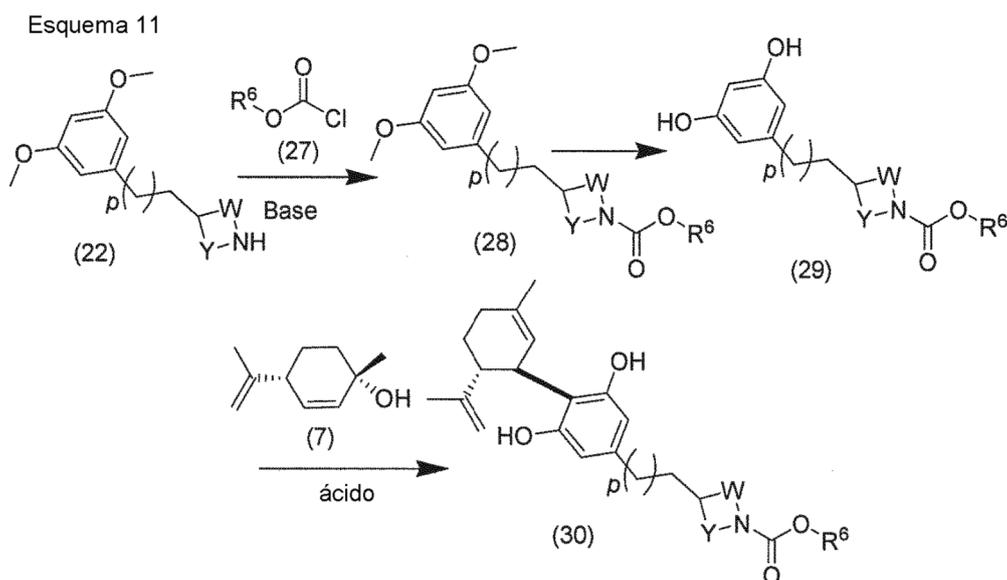
Un compuesto de la fórmula (17), en la que X es un halógeno, un compuesto conocido o un compuesto obtenido por métodos conocidos, en la que p es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con trifenilfosfina en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (18). Un compuesto de la fórmula (18), en la que X es un halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (19), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (20).



Un compuesto de la fórmula (20) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (21). Un compuesto de la fórmula (21) se hace reaccionar entonces con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (22).



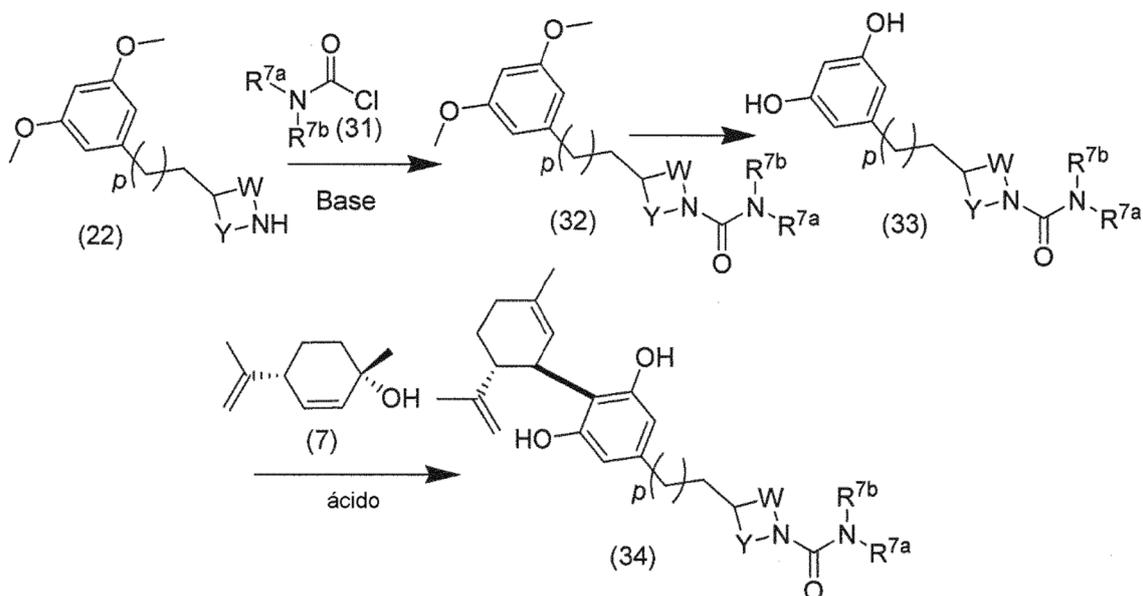
Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (23), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 5
 diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (24). Un compuesto de la fórmula (24) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (25).
 10 Alternativamente, un compuesto de la fórmula (24) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (25). Un compuesto de la fórmula (25) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (26).
 15
 20



Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (27), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 25
 diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento,

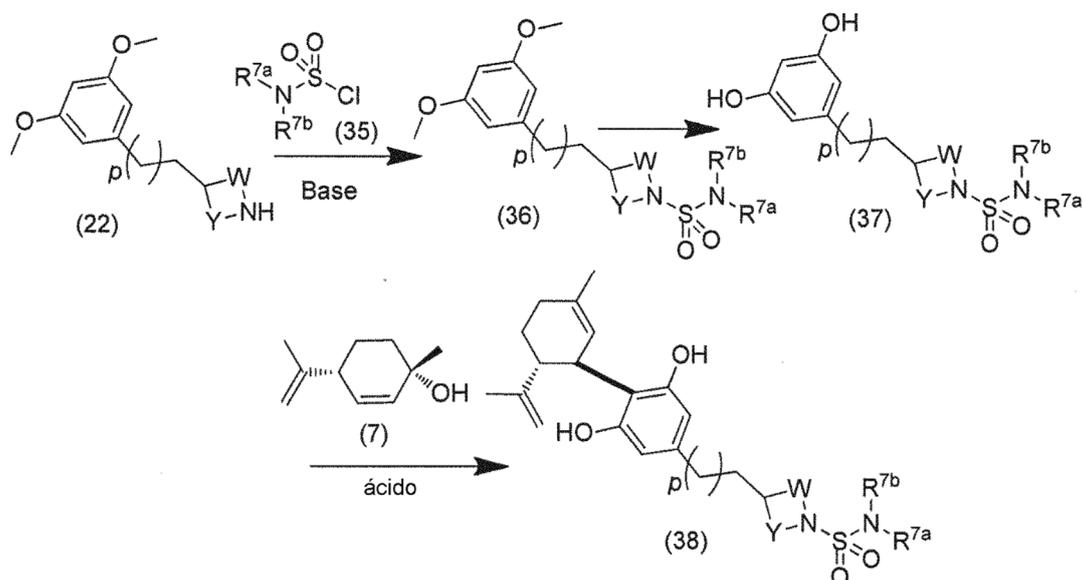
opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (28). Un compuesto de la fórmula (28) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (29).
 5 Alternativamente, un compuesto de la fórmula (28) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (29). Un compuesto de la fórmula (29) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (30).

Esquema 12



Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (31), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (32). Un compuesto de la fórmula (32) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (33).
 20 Alternativamente, un compuesto de la fórmula (32) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (33). Un compuesto de la fórmula (33) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (34).

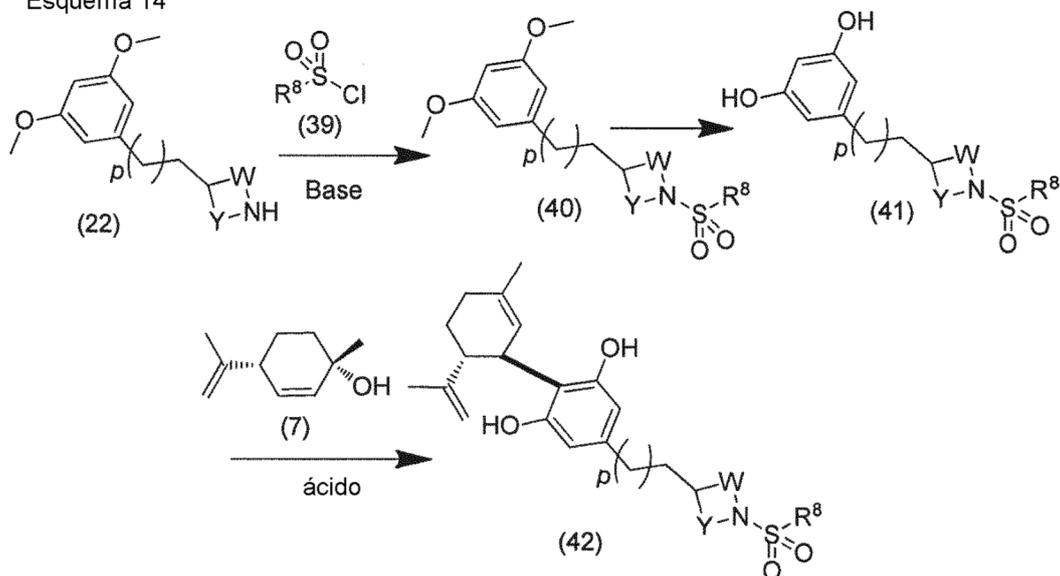
Esquema 13



Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (35), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (36). Un compuesto de la fórmula (36) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (37). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (36) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (37). Un compuesto de la fórmula (37) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (38).

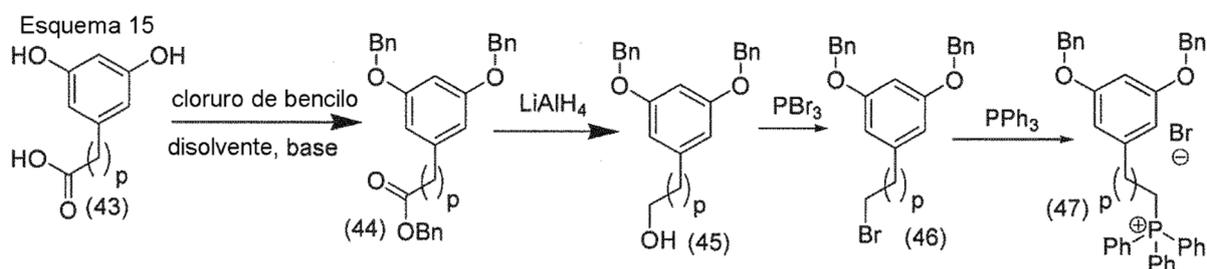
20

Esquema 14

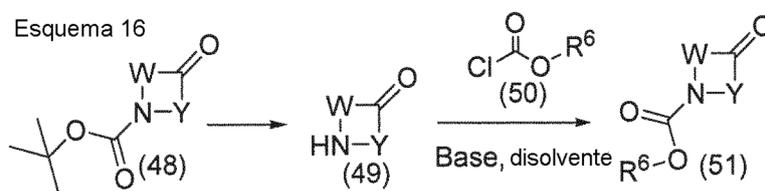


Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (39), un compuesto conocido

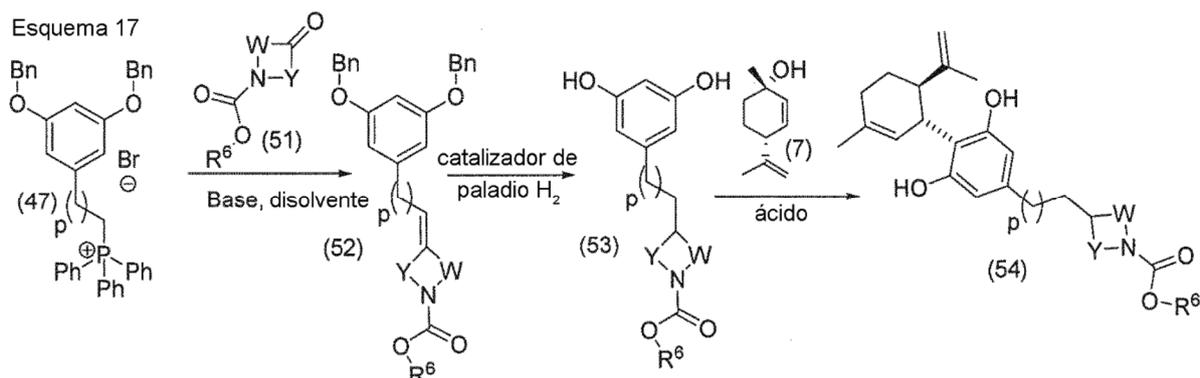
o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (40). Un compuesto de la fórmula (40) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (41). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (40) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (41). Un compuesto de la fórmula (41) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (42).



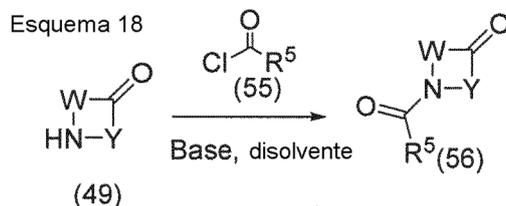
Un compuesto de la fórmula (43) en la que p es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con cloruro de bencilo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (44). Un compuesto de la fórmula (44) se hace reaccionar entonces con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (45). Un compuesto de la fórmula (45) se hace reaccionar entonces con tribromuro de fósforo en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (46). Un compuesto de la fórmula (46) se hace reaccionar entonces con trifetilfosfina en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (47).



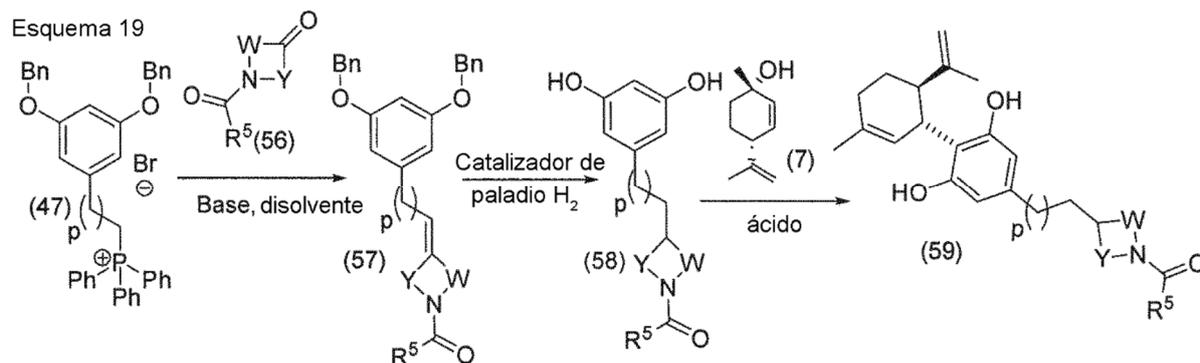
Un compuesto de la fórmula (48), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medios conocidos, se hace reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (49). Un compuesto de la fórmula (49) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (50), en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (51).



Un compuesto de la fórmula (47) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (51) en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (52). Un compuesto de la fórmula (52) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (53). Un compuesto de la fórmula (53) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (54).

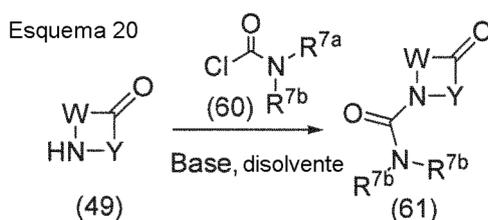


Un compuesto de la fórmula (49) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (55), en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (56).

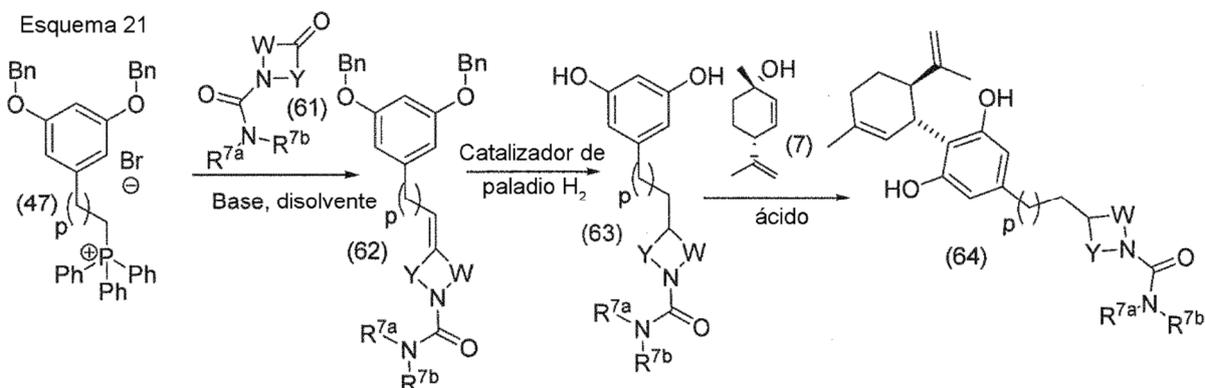


Un compuesto de la fórmula (56) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (47) en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano,

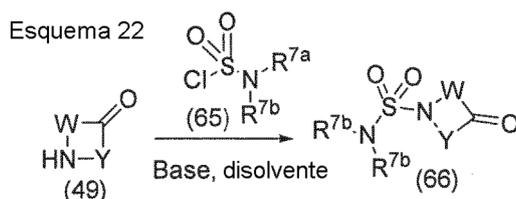
diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (57). Un compuesto de la fórmula (57) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaldio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (58). Un compuesto de la fórmula (58) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (59).



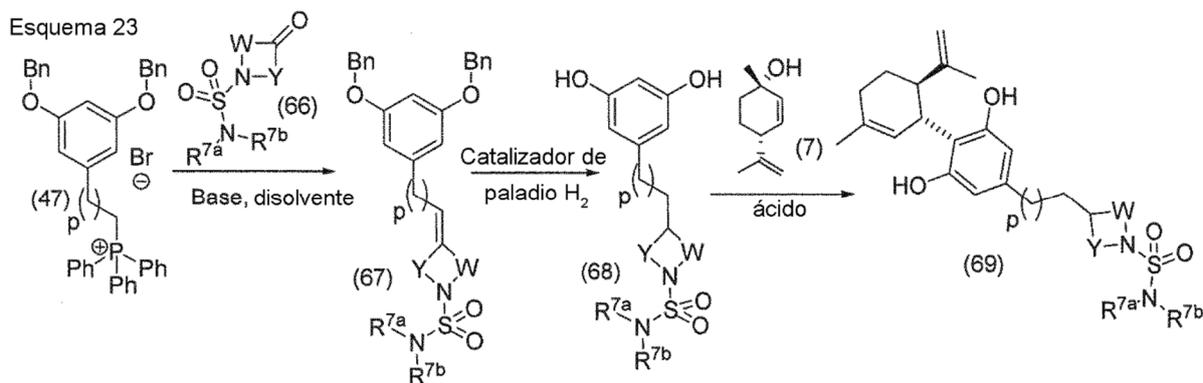
Un compuesto de la fórmula (49) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (60), en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (61).



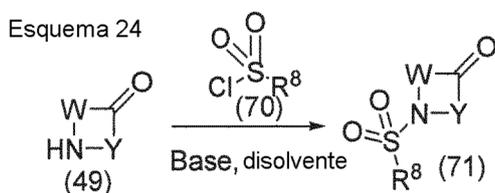
Un compuesto de la fórmula (61) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (47) en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (62). Un compuesto de la fórmula (62) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaldio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (63). Un compuesto de la fórmula (63) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (64).



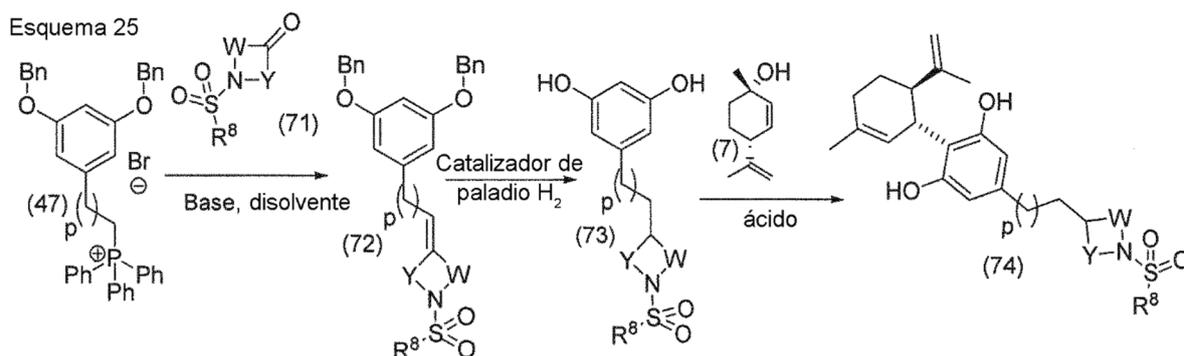
5 Un compuesto de la fórmula (49) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (65), en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (66).



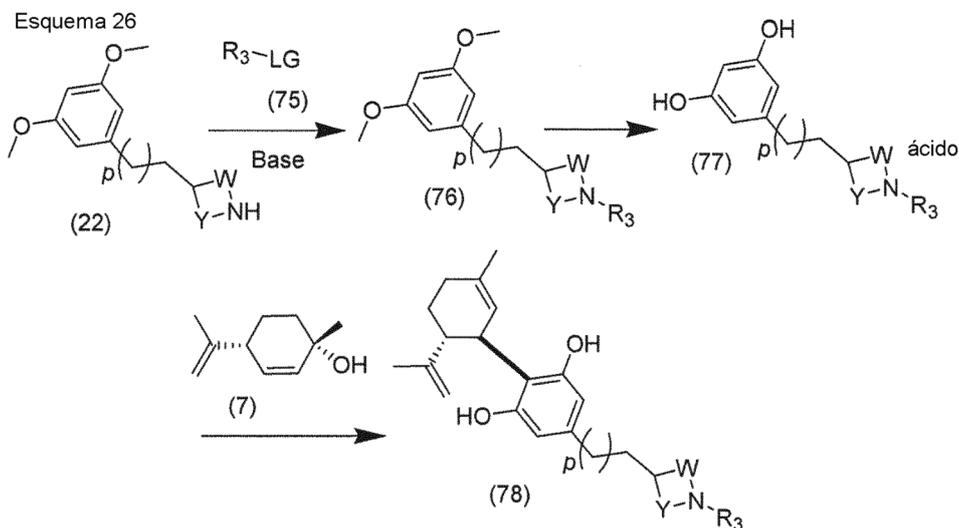
10 Un compuesto de la fórmula (66) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (47) en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (67). Un compuesto de la fórmula (67) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (68). Un compuesto de la fórmula (68) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (69).



30 Un compuesto de la fórmula (49) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (70), en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (71).



Un compuesto de la fórmula (71) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (47) en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamido de litio, diisopropilamido de potasio, diisopropilamido de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (72). Un compuesto de la fórmula (72) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), paladio sobre carbono, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (73). Un compuesto de la fórmula (73) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (74).

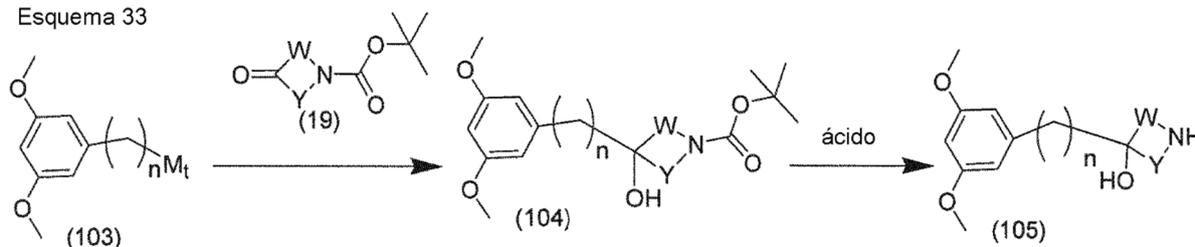


Un compuesto de la fórmula (22) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (75), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en la que R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido, y en la que LG es un grupo saliente tal como yodo, bromo, metanosulfonato, tosilato, y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (76). Un compuesto de la fórmula (76) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (77). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (76) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (77). Un compuesto de la fórmula (77) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7),

(7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (78).

5

Esquema 33

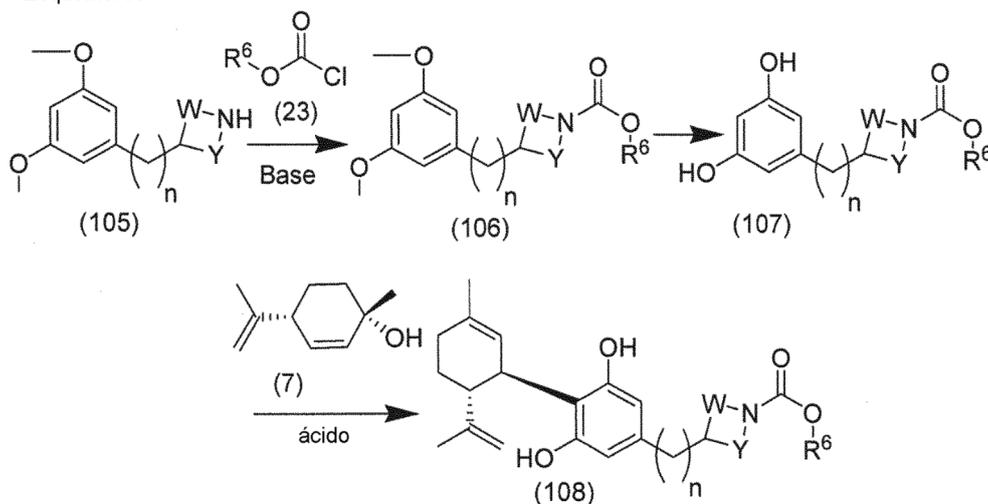


Un compuesto de la fórmula (103), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en la que M_t es una sal metálica tal como $MgCl$, $MgBr$, $ZnCl$, Li , y similares, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (19), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (104). Un compuesto de la fórmula (104) se hace reaccionar entonces con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (105).

10

15

Esquema 35



20

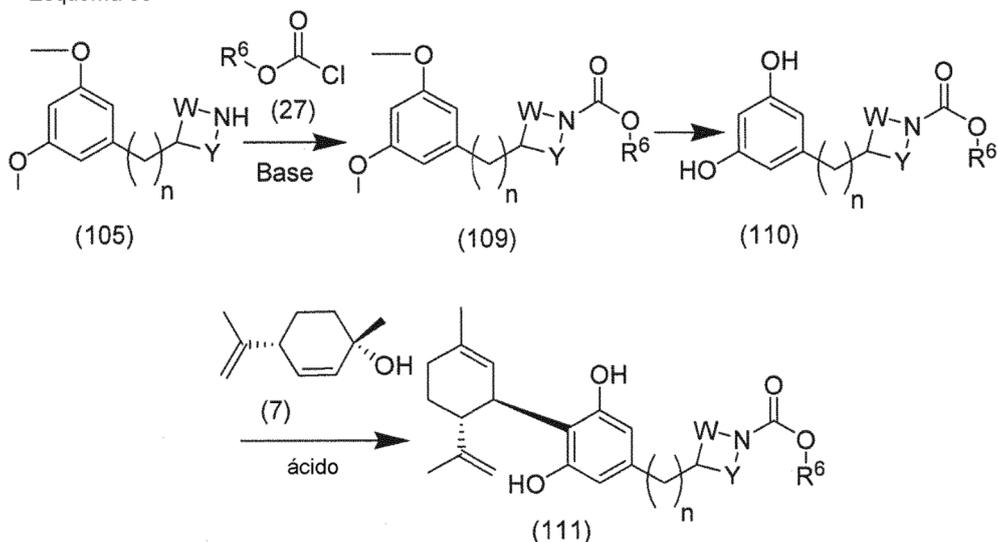
25

30

35

Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (23), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (106). Un compuesto de la fórmula (106) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (107). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (106) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (107). Un compuesto de la fórmula (107) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (108).

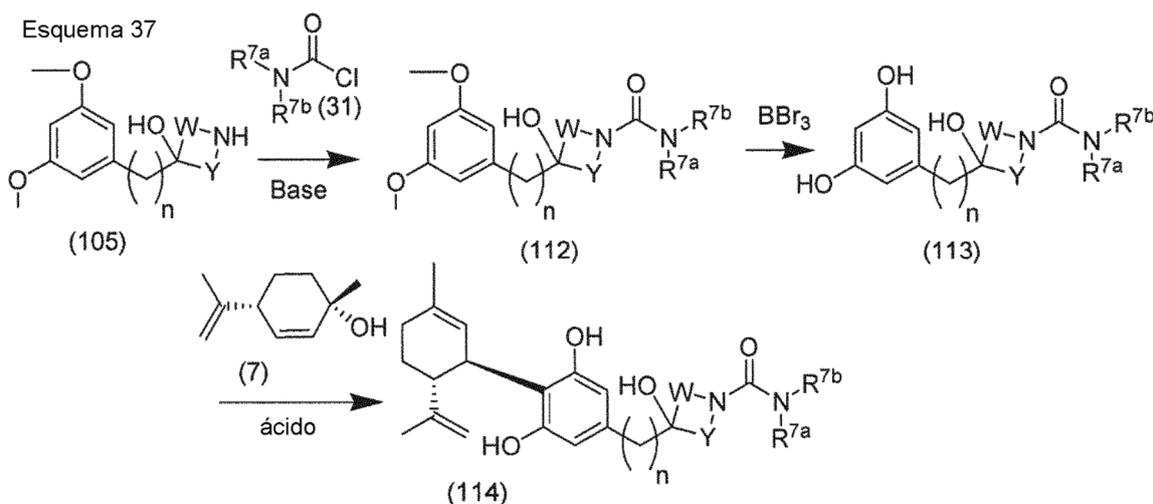
Esquema 36



Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (27), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (109). Un compuesto de la fórmula (109) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (110). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (109) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (110). Un compuesto de la fórmula (110) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (111).

20

Esquema 37

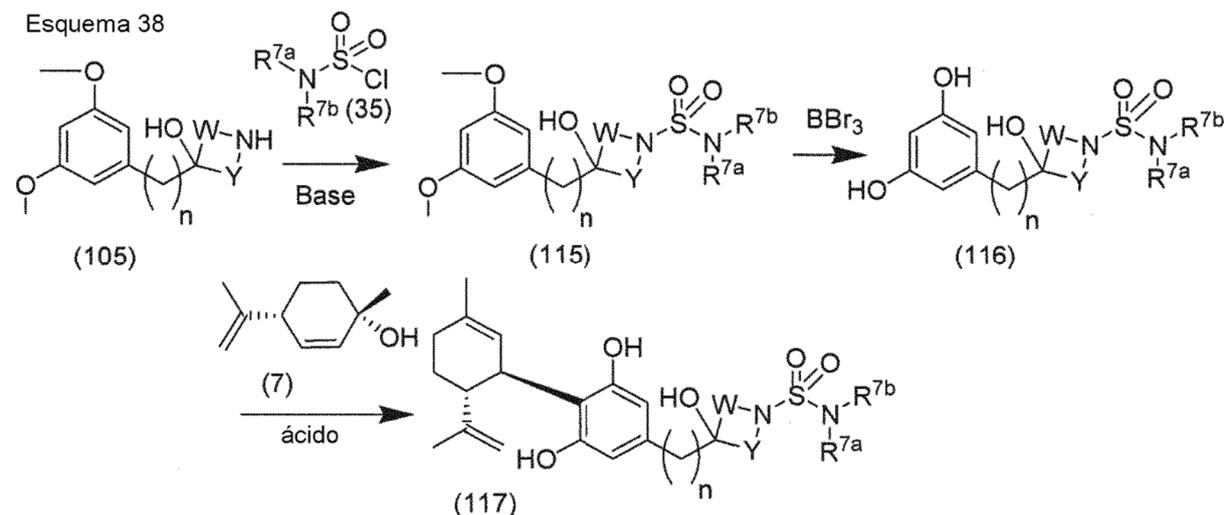


Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (31), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (112). Un compuesto de la fórmula (112) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (113). Finalmente, un compuesto de la fórmula (113) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (114).

25

calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (113). Un compuesto de la fórmula (113) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (114).

5



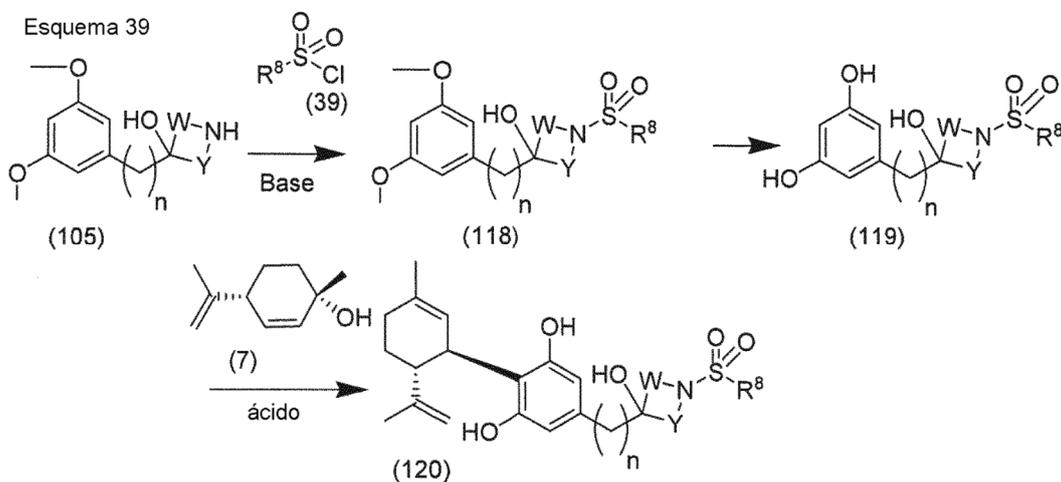
10

Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (35), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (115). Un compuesto de la fórmula (115) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (116). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (115) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (116). Un compuesto de la fórmula (116) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (117).

15

20

25

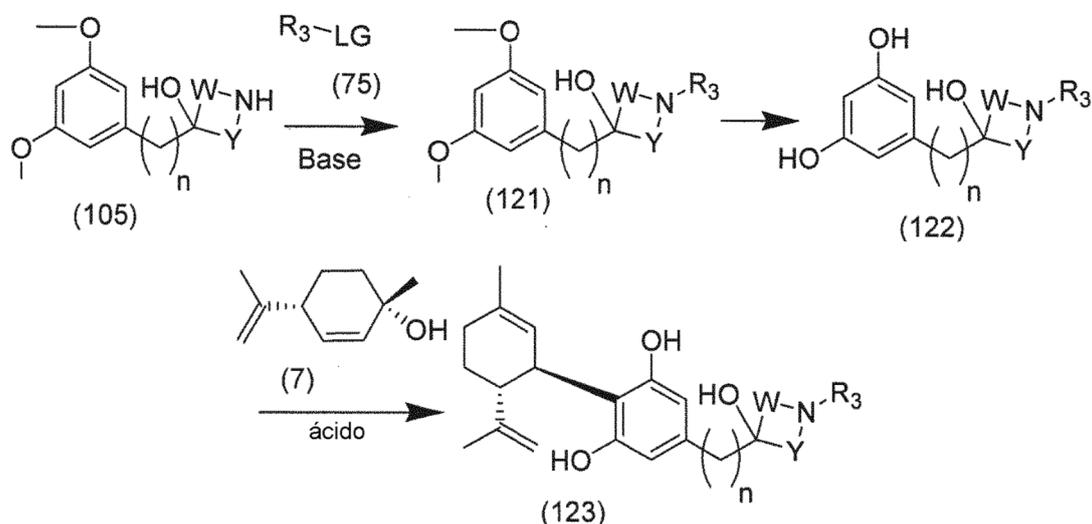


30

Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (39), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base tal como trietilamina,

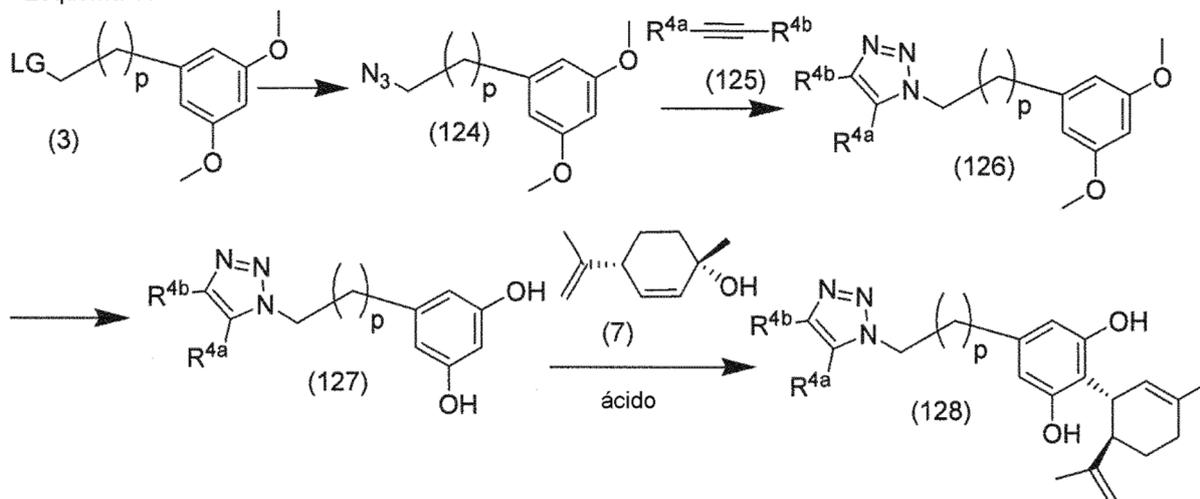
diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (118). Un compuesto de la fórmula (118) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (119). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (118) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (119). Un compuesto de la fórmula (119) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (120).

Esquema 40



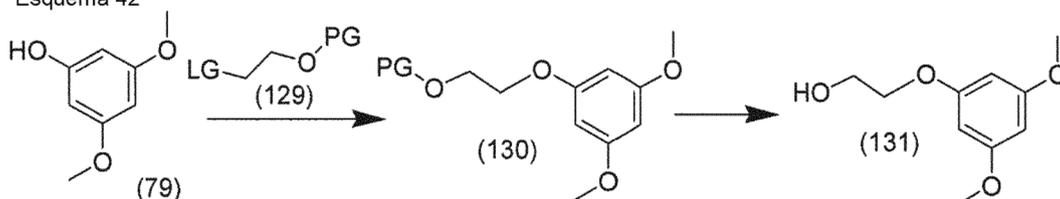
Un compuesto de la fórmula (105) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (75), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en la que R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido, y en la que LG es un grupo saliente tal como yodo, bromo, metanosulfonato, tosilato, y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (121). Un compuesto de la fórmula (121) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (122). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (121) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (122). Un compuesto de la fórmula (122) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (123).

Esquema 41



Un compuesto de la fórmula (3), en la que p es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con una sal de azida tal como azida de sodio, azida de litio, azida de potasio, azida de tetrametilamonio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (124). Un compuesto de la fórmula (124) se hace reaccionar entonces con un acetileno (125) opcionalmente en presencia de una sal de cobre (I) tal como bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador de rutenio tal como cloruro de bencenorutenio(II), bis(hexafluorofosfato) de bis(2,2'-bipiridin)-(5-aminofenantrolin)rutenio, bis(ciclopentadienil)rutenio(II), dímero de bis(ciclopentadienil)rutenio dicarbonilo), carbonildihidrotris(trifenilfosfina)rutenio(II), cloruro de cloropentaaminarrutenio(II), cis-diclorobis(2,2'-bipiridina)rutenio(II), diclorotetraquis(trifenilfosfina)rutenio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (126). Un compuesto de la fórmula (126) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (127). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (126) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (127). Un compuesto de la fórmula (127) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (128).

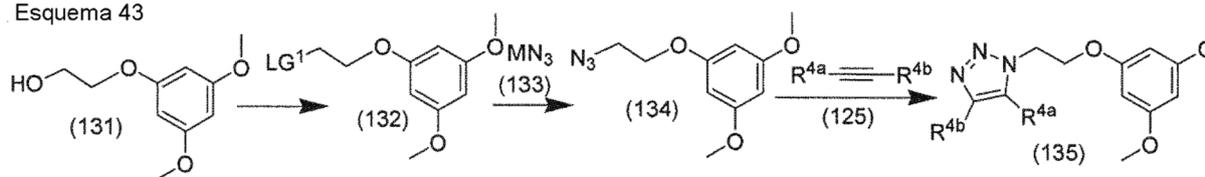
Esquema 42



Un compuesto de la fórmula (79) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (129), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en la que LG es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato, y similares, y PG es un grupo protector tal como terc-butiloxycarbonilo, carbobenciloxi, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, diisopropilamiduro de litio, diisopropilamiduro de potasio, diisopropilamiduro de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (130). El grupo protector de un

compuesto de la fórmula (130) se elimina entonces haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (130) con un ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (131). Alternativamente, el grupo protector de un compuesto de la fórmula (130) se elimina entonces haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (130) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón activado, óxido de platino, y similares, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (131). Alternativamente, el grupo protector de un compuesto de la fórmula (130) se elimina entonces haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (130) con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, y similares, en un disolvente como agua, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (131).

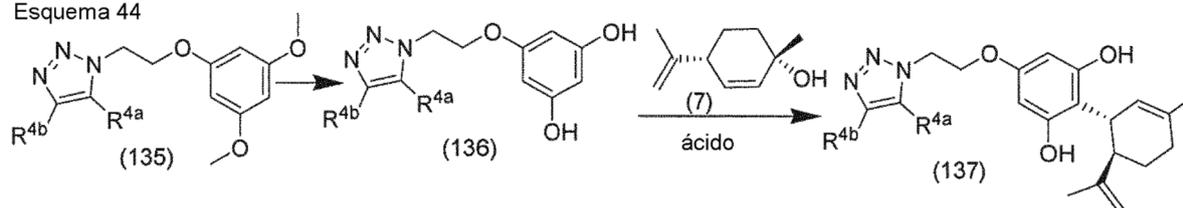
Esquema 43



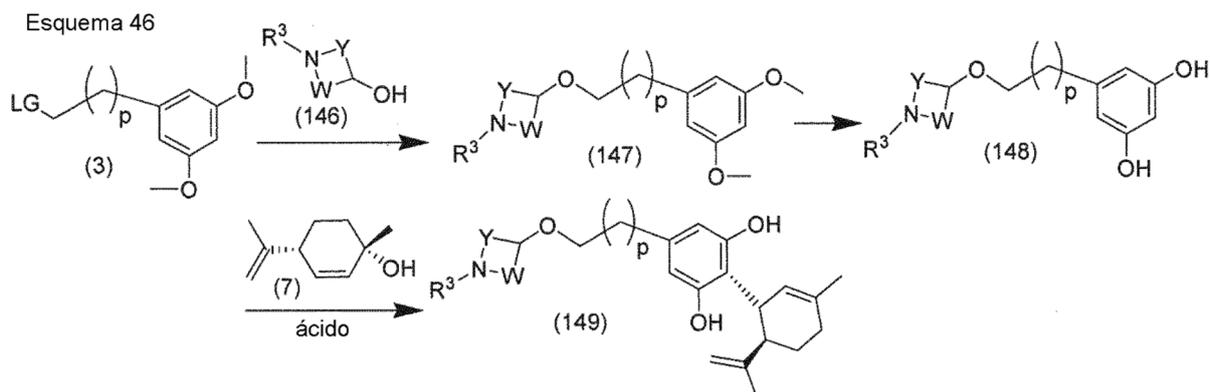
Un compuesto de la fórmula (131) se convierte entonces en un compuesto de la fórmula (132), en la que LG¹ es un grupo saliente tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato, y similares, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (131) con un cloruro de sulfonilo correspondiente, tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo, y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (132). Un compuesto de la fórmula (132) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (133), en la que M es un contraión tal como sodio, litio, potasio, tetrametilamonio, y similares, en un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (134).

Un compuesto de la fórmula (134) se hace reaccionar entonces con un acetileno (125) opcionalmente en presencia de una sal de cobre (I) tal como bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador de rutenio tal como cloruro de bencenorutenio(II), bis(hexafluorofosfato) de bis(2,2'-bipiridin)-(5-aminofenantrolin)rutenio, bis(ciclopentadienil)rutenio(II), dímero de bis(ciclopentadienil)rutenio dicarbonilo), carbonildihidrotris(trifenilfosfina)rutenio(II), cloruro de cloropentaaminarutenio(II), cis-diclorobis(2,2'-bipiridina)rutenio(II), diclorotetraquis(trifenilfosfina)rutenio(II), y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, para proporcionar un compuesto de la fórmula (135).

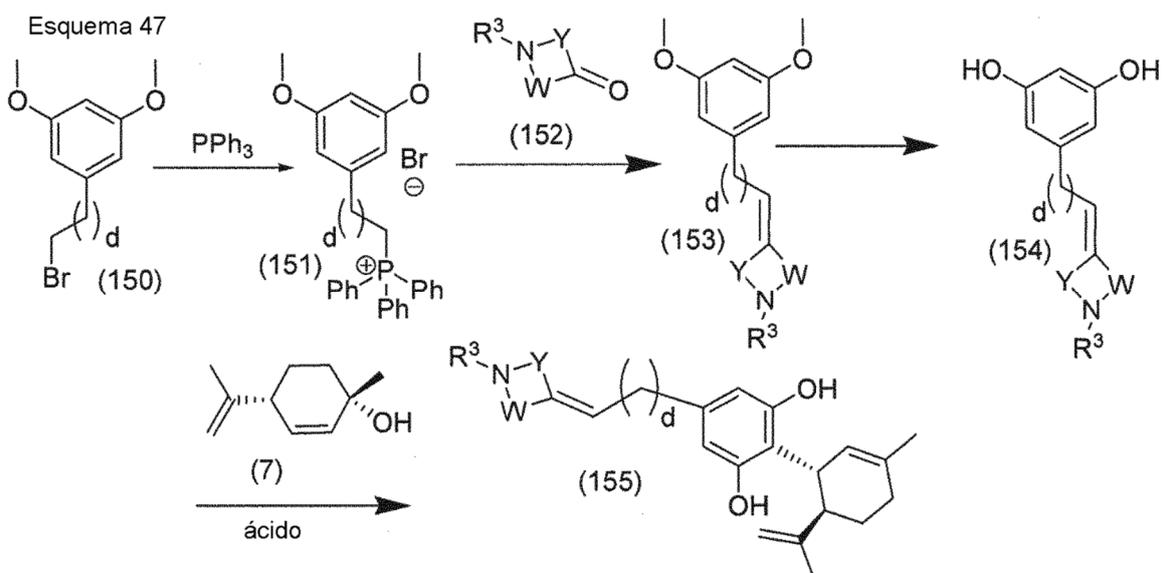
Esquema 44



Un compuesto de la fórmula (135) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (136). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (135) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (136). Un compuesto de la fórmula (136) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (137).



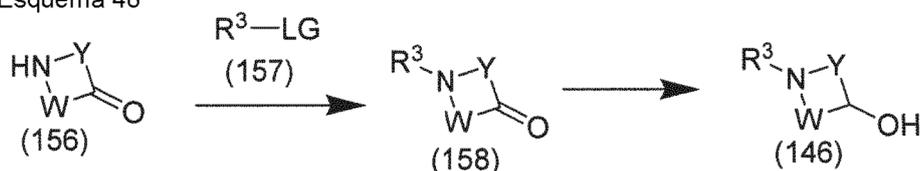
Un compuesto de la fórmula (3), en la que p es 0, 1 o 2, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (146), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, opcionalmente en presencia de una base tal como una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, diisopropilamiduro de litio, diisopropilamiduro de potasio, diisopropilamiduro de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (147). Un compuesto de la fórmula (147) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (148). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (147) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (148). Un compuesto de la fórmula (147) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (149).



Un compuesto de la fórmula (150), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medios conocidos, se hace reaccionar con trifetilfosfina en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (151). Un compuesto de la fórmula (151) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (152), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medios conocidos, en presencia de una base tal como n-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamiduro de litio, diisopropilamiduro de potasio, diisopropilamiduro de sodio,

hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (153). Un compuesto de la fórmula (153) se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (154). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (153) se hace reaccionar con tribromuro de boro en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (154). Un compuesto de la fórmula (154) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (7), opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y similares, opcionalmente en presencia de trifluoruro de boro eterato, en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (155).

Esquema 48



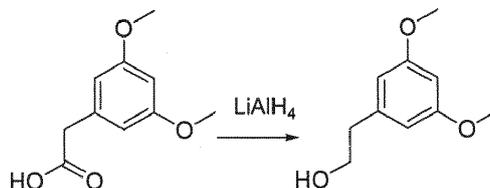
Un compuesto de la fórmula (156), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medios conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (157), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medios conocidos, en la que LG es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato, y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (158). Un compuesto de la fórmula (158) se hace reaccionar entonces con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, y similares, en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (146).

Los ejemplos proporcionados a continuación proporcionan métodos representativos para preparar compuestos ejemplificativos de la presente invención. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, para preparar los compuestos de la presente invención.

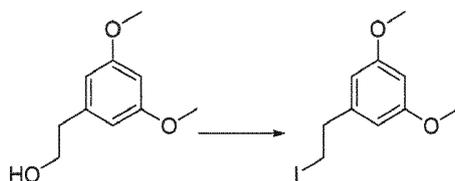
Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron en un Varian Mercury 300-MHz NMR. Los datos del espectro de masas se determinaron con un Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4.6 x 75 mm, 3.5 μm) con un detector de matriz de diodos 2996 de 210-400 nm. Las purificaciones de HPLC preparativas se realizaron usando un sistema de HPLC Shimadzu LC-8A equipado con una columna de HPLC Phenomenex Luna 5μ C18(2), 100A, AXIA Packed, 250x21.2 mm. Se utilizaron gradientes de elución usando agua y metanol durante 30 minutos (66% de agua/metanol hasta 20% de agua en metanol) a un caudal de 15 ml/minuto, y se utilizó un detector de UV ajustado para la recogida de compuestos identificados a 220 nM.

Ejemplos

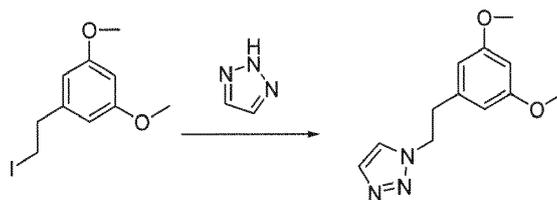
Los ejemplos 1-3 proporcionan métodos para preparar compuestos representativos de fórmula (I). El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, para preparar compuestos adicionales de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 5-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-2-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)benceno-1,3-diol:

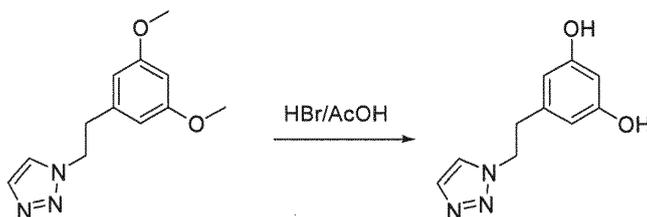
5 Etapa 1: Síntesis de 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etanol: A una suspensión de LiAlH₄ (0.43 g, 11.33 mmoles, 1.1 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió una disolución de ácido (3,5-dimetoxifenil)acético (2 g, 10.19 mmoles, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota a una velocidad de modo que se mantenga la temperatura interna por debajo de 30°C, y la mezcla continuó agitándose durante 30 minutos adicionales. El análisis por cromatografía de
 10 capa fina indicó el consumo de ácido (3,5-dimetoxi-fenil)-acético. Se añadió agua (1 ml) lentamente para detener la reacción, seguido de KOH acuoso al 15% (1 ml) y agua (3 ml). El sólido formado se separó por filtración, y la torta filtrada se lavó con tetrahidrofurano (2 x 30 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para obtener el 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etanol bruto como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.41-6.31 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.59 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H).



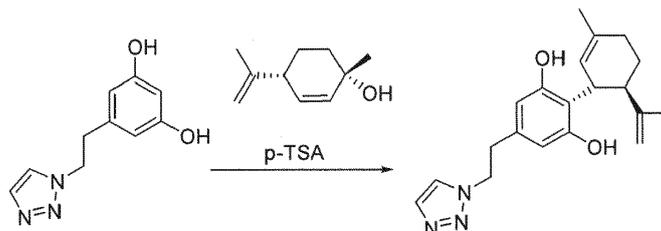
20 Etapa 2: Síntesis de 1-(2-yodo-etil)-3,5-dimetoxibenceno: A una mezcla de trifenilfosfina (4.56 g, 17.38 mmoles, 1.5 eq), yodo (4.41 g, 17.37 mmoles, 1.5 eq) e imidazol (1.97 g, 28.93 mmoles, 2.5 eq) en diclorometano (80 ml) se le añadió una disolución de 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etanol (2.11 g, 11.57 mmoles, 1.0 eq) en diclorometano (25 ml), y la mezcla resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos. El análisis por cromatografía de capa fina indicó el consumo completo de 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etanol. Se añadió una disolución
 25 acuosa de NaHSO₃ (100 ml) para detener la reacción. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-yodo-etil)-3,5-dimetoxibenceno bruto como un aceite amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(2-yodo-etil)-3,5-dimetoxibenceno como el aceite amarillo. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.39-6.36 (m, 3H), 6.36 (s, 6H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H).



30 Etapa 3: Síntesis de 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol: A una disolución de 2H-1,2,3-triazol (0.28 g, 4.05 mmoles, 1.0 eq) en N,N-dimetilacetamida (72 ml) se le añadió NaH (60%, 0.2 g, 5.0 mmoles, 1.2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-(2-yodo-etil)-3,5-dimetoxibenceno (1.2 g, 4.1 mmoles, 1.0 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El análisis por cromatografía de
 35 capa fina mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (100 ml) para detener la reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase de acetato de etilo se lavó nuevamente con salmuera (3 x 50 ml), se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/hexano para proporcionar 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

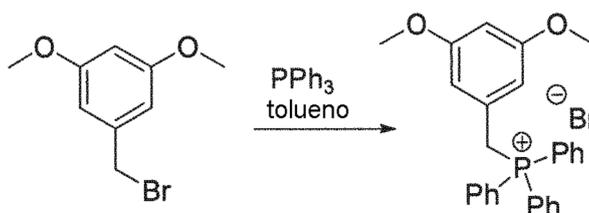


Etapa 4: Síntesis de 5-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-benceno-1,3-diol: Una disolución de 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol (0.13 g, 0.56 mmoles, 1.0 eq) en HBr al 40%/ácido acético (1:1) (6 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas bajo la protección mediante nitrógeno. El análisis por cromatografía de capa fina indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una disolución de NaHCO₃ saturado para ajustar el pH a 5-6. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-benceno-1,3-diol bruto como un sólido amarillo. El 5-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-benceno-1,3-diol bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.09 (m, 3H), 4.64 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J= 7.0 Hz, 2H).



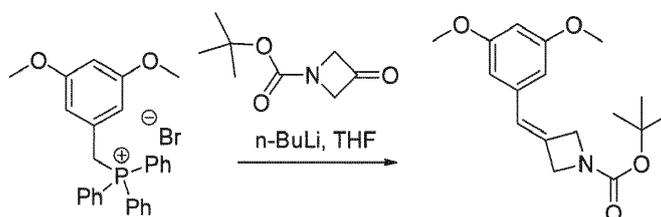
Etapa 5: Síntesis de 5-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-2-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)benceno-1,3-diol: A la mezcla de 5-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-benceno-1,3-diol (200 mg, 0.98 mmoles, 1.0 eq) y ácido p-toluenosulfónico (74 mg, 0.43 mmoles, 0.4 eq) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/diclorometano (4:1) (10 ml) se añadió lentamente 4-(R)-isopropenil-1-(S)-metil-ciclohex-2-enol (223 mg, 1.46 mmoles, 1.5 eq). La mezcla de reacción seguía siendo una suspensión. Después se añadió ácido acético (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). El valor de pH se ajustó a ~7 mediante la adición de la disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-2-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)benceno-1,3-diol. LCMS (ESI): m/z 340 (M+1), m/z 362 (M+Na). RMN H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 3 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

Ejemplo 2: Síntesis de 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidín-1-il)etanona (KLS-13019):



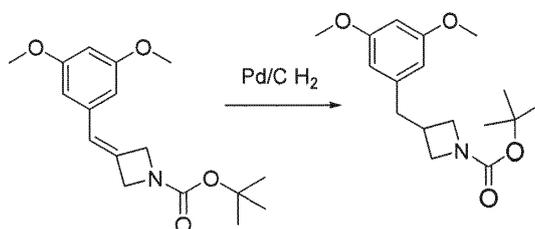
Etapa 1: Síntesis de bromuro de (3,5-dimetoxi-bencil)-trifenil-fosfonio: Una disolución de 1-bromometil-3,5-dimetoxibenceno (12 g, 51.92 mmoles, 1.0 eq) y trifetilfosfina (15 g, 57.18 mmoles, 1.1 eq) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El análisis por cromatografía de capa fina indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se sometió a ultrasonidos en metanol/éter de petróleo (1:20, 220 ml) durante una hora, se filtró, y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 20 ml) para proporcionar un producto bruto bromuro de (3,5-dimetoxi-bencil)-trifenil-fosfonio como un sólido blanco. El bromuro de (3,5-dimetoxi-bencil)-trifenil-fosfonio bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.79-7.65 (m, 12H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (t, J= 2.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.50 (s, 6H).

Etapa 2: Síntesis del éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-benciliden)-azetidín-1-carboxílico



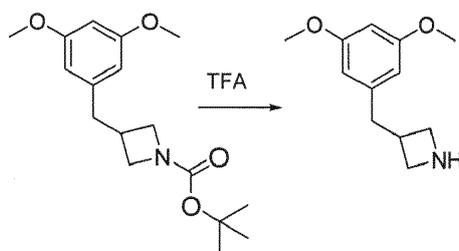
A una suspensión de bromuro de (3,5-dimetoxi-bencil)-trifenil-fosfonio (23.07 g, 46.76 mmoles, 2.0 eq) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se le añadió n-butil litio (2.5 M en tetrahidrofurano, 21 ml, 52.5 mmoles, 2.2 eq) gota a gota a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota la disolución del éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico (4 g, 23.36 mmoles, 1.0 eq) en tetrahidrofurano seco (50 ml). El baño de enfriamiento se retiró después de la adición, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El análisis por cromatografía de capa fina mostró el consumo del éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico. Se añadió agua (200 ml) para detener la reacción. La mezcla de reacción detenida se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/15) para proporcionar el producto puro éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxibencilidén)-azetidín-1-carboxílico como un aceite amarillo pálido que solidificó al dejarlo en reposo. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38-6.36 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

15 Etapa 3: Síntesis del éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico



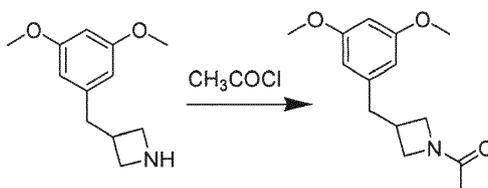
Después de purgar con nitrógeno, una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-bencilidén)-azetidín-1-carboxílico (4.5 g, 14.73 mmoles, 1.0 eq) y 10% de paladio sobre carbono (4 g) en acetato de etilo (800 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 4 horas. La cromatografía de capa fina indicó el consumo total del éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-bencilidén)-azetidín-1-carboxílico. El catalizador de paladio sobre carbono se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.32-6.29 (m, 3H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.67-3.62 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

Etapa 4: Síntesis de 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidina:



Con protección de nitrógeno, una mezcla de compuesto éster terc-butílico del ácido 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico (1.5 g, 4.88 mmoles, 1.0 eq), ácido trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (30 ml) se agitó a 0°C durante 40 minutos. El análisis por cromatografía de capa fina indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La disolución se ajustó a pH = 8-9 con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidina como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.09 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

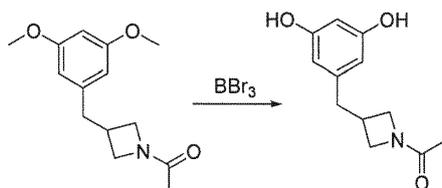
Etapa 5: Síntesis de 1-[3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidín-1-il]-etanona



45

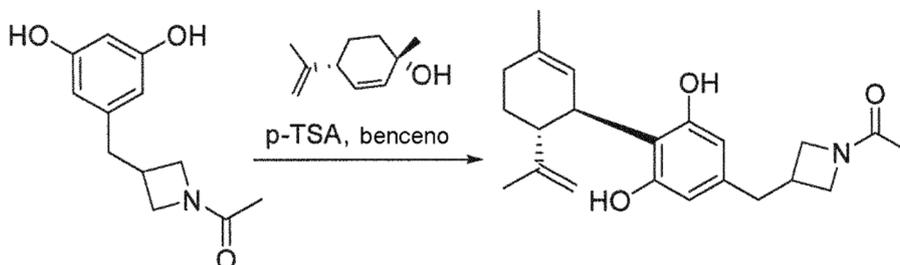
Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidina (1.0 g, 4.83 mmoles, 1 eq), trietilamina (0.98 g, 9.68 mmoles, 2 eq) y cloruro de acetilo (0.46 g, 5.8 mmoles, 1.2 eq) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua para detener la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-[3-(3,5-dimetoxibencil)-azetidina-1-il]-etanona como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35-6.30 (m, 3H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 8H), 3.00-2.80 (m, 3H), 1.86 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona



Se añadió lentamente una disolución de BBr₃ (7.7 g, 30.84 mmoles, 8.0 eq) en dicloroetano (30 ml) a la disolución de 1-[3-(3,5-dimetoxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona (0.96 g, 3.86 mmoles, 1.0 eq) en diclorometano (100 ml) en nitrógeno durante 20 minutos a -5 a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2.5 horas. El análisis por cromatografía de capa fina indicó la finalización de la reacción. Se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl (80 ml) para detener la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto como un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona. RMN H (300 MHz, CD₃OD) δ 6.14 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.86 (s, 3H).

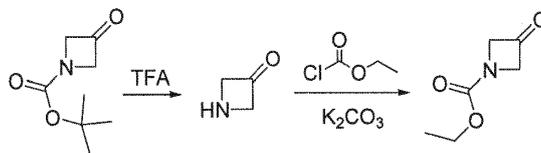
Etapa 7: Síntesis de 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona (KLS-13019):



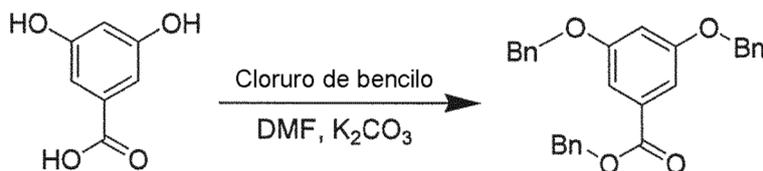
A una disolución de 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona (350.0 mg, 1.58 mmoles, 1 eq) y BF₃-Et₂O (673 mg, 4.74 mmoles, 3 eq) en diclorometano/tetrahidrofurano (4:1, 50 ml) se añadió una disolución de 4-(R)-isopropenil-1-(S)-metil-ciclohex-2-enol (241 mg, 1.58 mmoles, 1 eq) en diclorometano/tetrahidrofurano (4:1, 3 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos adicionales. El análisis por cromatografía de capa fina mostró una conversión del 20-30% de 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona. La reacción se detuvo en ese punto. Se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ (20 ml) para detener la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano (1:1) (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto bruto 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona con 70-80% de pureza y el intermedio 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona recuperado. El 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona bruta se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de capa fina para proporcionar 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona. La 1-[3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidina-1-il]-etanona recuperada se convirtió posteriormente en el compuesto 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona usando el mismo procedimiento. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-il)etanona. LCMS (ESI): m/z 356 (M+1), m/z 378 (M+Na). RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35-6.15 (br s, 2H), 6.15-5.95 (br s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 7H), 1.67 (s, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis de 3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidina-1-carboxilato de etilo.

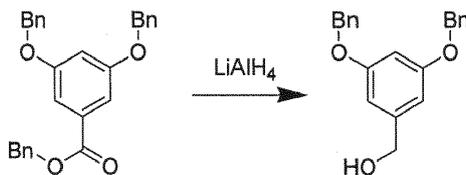
Etapa 1: Síntesis del éster etílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico:



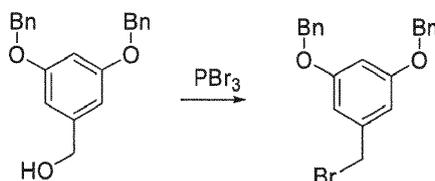
5 Una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico (4.3 g, 25.1 mmoles, 1 eq) en ácido trifluoroacético al 30% en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por cromatografía de capa fina indicó la desaparición del éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad en un rotavapor para proporcionar azetidín-3-ona bruta. La
 10 azetidín-3-ona bruta se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se trató con cloroformiato de etilo (2) (4.07 g, 37.7 mmoles, 1.5 eq). A la mezcla resultante, se añadió gota a gota una disolución acuosa de K_2CO_3 (10.4 g, 75.3 mmoles, 3 eq) en agua (20 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. El análisis por cromatografía de capa fina indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó nuevamente con salmuera (30 ml), se secó y se concentró para proporcionar éster etílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico como un sólido. RMN H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.77 (s, 4H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).



20 Etapa 2: Síntesis del éster bencílico del ácido 3,5-bis-benciloxibenzoico: A una disolución de ácido 3,5-dihidroxibenzoico (8.0 g, 51.9 moles, 1.0 eq) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadió K_2CO_3 (28.6 g, 0.2076 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de cloruro de bencilo (21.6 g, 171.3 mmoles, 3.3 eq) en N,N-dimetilformamida (25 ml), y la suspensión resultante se agitó a 70°C durante la noche. El progreso de la reacción se monitorizó por cromatografía de capa fina. Después de que se consumió el material de partida, se añadió agua (50 ml) para detener la reacción. La mezcla de reacción detenida se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera al 10% (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto de éster bencílico del ácido 3,5-bis-benciloxibenzoico como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación
 25 adicional. RMN H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.28 (m, 17H), 6.84 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.09 (s, 4H).

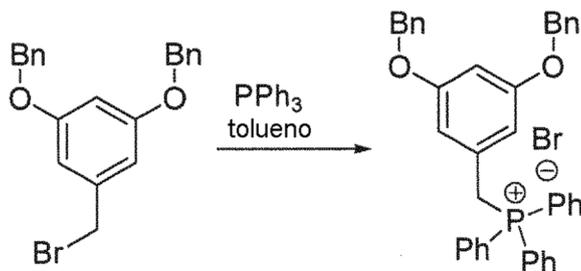


35 Etapa 3: Síntesis de (3,5-bis-benciloxi-fenil)-metanol: A una suspensión de $LiAlH_4$ (14 g, 0.368 moles, 4 eq) en tetrahidrofurano (100 ml), se le añadió la disolución de éster bencílico del ácido 3,5-bis-benciloxibenzoico (39 g, 0.092 moles, 1 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) durante 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El análisis por cromatografía de capa fina mostró la finalización de la reacción. A la mezcla de reacción se añadió entonces lentamente agua (40 ml), disolución acuosa de KOH al 15% (40 ml), y agua (120 ml), en orden. El sólido resultante se separó por filtración. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/8) para proporcionar el producto deseado (3,5-bis-benciloxifenil)-metanol. RMN H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.30 (m, 10H), 6.66-6.50 (m, 3H), 5.06 (s, 4H), 4.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

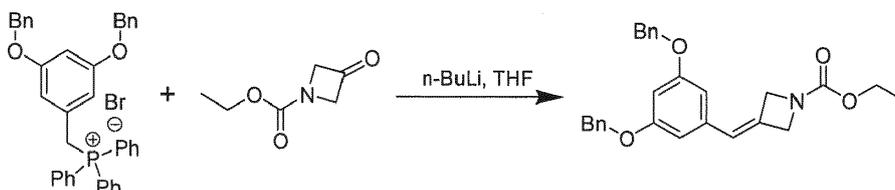


45

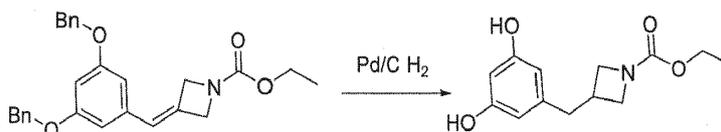
Etapa 4: Síntesis de 1,3-bis-benciloxi-5-bromometil-benceno: A una disolución de (3,5-bis-benciloxi-fenil)-metanol (18 g, 56 mmoles, 1.0 eq) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió la disolución de tribromuro de fósforo (22.8 g, 84 mmoles, 1.5 eq) en acetonitrilo (50 ml) gota a gota a 0 a 5°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a 0-5°C durante 2 horas. La cromatografía de capa fina mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (50 ml) durante 30 minutos. El sólido formado se filtró. El sólido se redisolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó y se concentró para obtener el producto bruto 1,3-bis-benciloxi-5-bromometil-benceno, que se usó sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.33 (m, 10H), 6.67 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.05 (s, 4H), 4.44 (s, 2H).



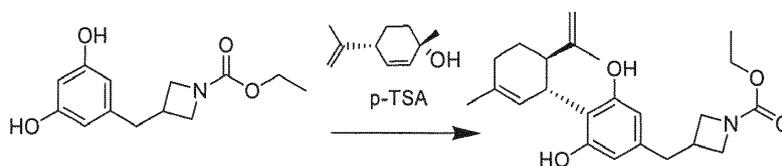
Etapa 5: Síntesis de bromuro de (3,5-bis-benciloxi-bencil)-trifenilfosfonio: Una disolución de 1,3-bis-benciloxi-5-bromometil-benceno (16 g, 42 mmoles, 1.0 eq) y trifenilfosfina (12 g, 46.2 mmoles, 1.1 eq) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 3-4 horas. El material de partida 1,3-bis-benciloxi-5-bromometil-benceno se consumió completamente como se indica por cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se recogió por filtración. El sólido se sometió a ultrasonidos en metanol/éter de petróleo (1:20, 220 ml) durante una hora, se filtró, y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 20 ml) para proporcionar el producto bromuro de (3,5-bis-benciloxibencil)-trifenilfosfonio como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.78 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 12H), 7.40-7.21 (m, 10H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.82 (s, 4H).



Etapa 6: Síntesis del éster etílico del ácido 3-(3,5-bis-benciloxi-benciliden)-azetidín-1-carboxílico: Bajo la protección de nitrógeno, n-butil litio en hexano (2.5M, 15.1 ml, 37.75 mmoles, 2 eq) se añadió a una suspensión de bromuro de (3,5-bis-benciloxi-bencil)-trifenilfosfonio (8.1 g, 12.59 mmoles, 1.0 eq) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a -5 a 0°C durante 20 minutos. Después de agitar a 0°C durante 20 minutos, se añadió gota a gota una disolución de éster etílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico (3.6 g, 25.17 mmoles, 2 eq) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de la adición, se retiró el baño de enfriamiento de hielo-sal, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante una hora más. La cromatografía de capa fina indicó la desaparición del éster etílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico. Se añadió agua (150 ml) para detener la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 1/10) para proporcionar el producto deseado éster etílico del ácido 3-(3,5-bis-benciloxi-benciliden)-azetidín-1-carboxílico. RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.37 (m, 10H), 6.54-6.53 (m, 1H), 6.33 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.05 (s, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.21-4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).



Etapa 7: Síntesis del éster etílico del ácido 3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico: Una suspensión de éster etílico del ácido 3-(3,5-bis-benciloxi-benciliden)-azetidín-1-carboxílico (4.0 g, 9.3 mmoles, 1 eq) y paladio al 10% sobre carbono (1.0 g, 0.1 eq) en acetato de etilo (400 ml) se agitó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La cromatografía de capa fina mostró la finalización de la reacción. El catalizador de paladio sobre carbono se separó por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto de éster etílico del ácido 3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z 252 (M+1). RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.24-6.19 (m, 2H), 5.98 (brs, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.77 (brs, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H).



5 Etapa 8: Síntesis de 3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)encil)azetidín-1-
 5 carboxilato de etilo: Se llevaron a cabo cuatro lotes paralelos de la siguiente manera. A una suspensión de éster
 10 etílico del ácido 3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico (0.45 g, 1.79 mmoles, 1.2 eq) en cloroformo (45 ml)
 se le añadieron ácido p-toluenosulfónico (68 mg, 0.39 mmoles, 0.26 eq) y 4-(R)-isopropenil-1-(S)-metil-ciclohex-2-
 15 enol (0.23 g, 1.5 mmoles, 1 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El
 análisis por cromatografía de capa fina indicó una conversión de ~60-70% del material de partida éster etílico del
 20 ácido 3-(3,5-dihidroxi-bencil)-azetidín-1-carboxílico. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de
 reacción para ajustar el pH a 9-10. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x
 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(3,5-
 dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)encil)azetidín-1-carboxilato de etilo bruto. Los cuatro
 lotes de 3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)encil)azetidín-1-carboxilato de etilo
 bruto de los cuatro lotes paralelos se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de
 etilo/hexano = 1/3), y entonces se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar 3-(3,5-
 dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)encil)azetidín-1-carboxilato de etilo. HPLC: 99%.
 LCMS (ESI): m/z 408 (M+Na). RMN H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.18-6.03 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.64 (s,
 1H), 4.53 (s, 1H), 4.15-4.04 (m, 4H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H),
 2.24-2.21 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Formulaciones

25 La presente invención asimismo se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los 1,3-
 bencenodiolos funcionalizados según la presente invención. En general, las composiciones de la presente
 invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más 1,3-bencenodiolos funcionalizados y sus sales según la
 presente invención, y uno o más excipientes que son eficaces para proporcionar el tratamiento y la prevención de
 la encefalopatía hepática.

30 En el contexto de la presente invención, el término “excipiente” y “vehículo” se usan de forma intercambiable a lo
 largo de la descripción de la presente invención, y dichos términos se definen en la presente memoria como
 “ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y eficaz”.

35 El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para servir en el suministro de un producto
 farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no solo como parte del vehículo general para el suministro sino
 asimismo como un medio para lograr una absorción eficaz por parte del receptor del principio activo. Un excipiente
 puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser una carga inerte, o un excipiente como se usa en la
 presente memoria puede ser parte de un sistema estabilizador de pH o recubrimiento para asegurar el suministro
 40 de los ingredientes de manera segura al estómago. El formulador asimismo puede aprovechar el hecho de que los
 compuestos de la presente invención presentan potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así
 como una biodisponibilidad oral mejorada.

45 Las presentes enseñanzas asimismo proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un
 compuesto descrito en la presente memoria y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente
 aceptables. Los expertos en la materia conocen bien ejemplos de dichos vehículos, y pueden prepararlos según
 procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical
 Sciences, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), cuya descripción
 completa se incorpora en la presente memoria como referencia para todos los fines. Como se usa en la presente
 memoria, “farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones
 50 farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica, y no interactúa negativamente con el principio activo. Por lo
 tanto, los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en
 la formulación y son biológicamente aceptables. Los principios activos suplementarios asimismo se pueden
 incorporar en las composiciones farmacéuticas.

55 Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse por vía oral o parenteral, solos o en
 combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o
 más sustancias que asimismo pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de
 suspensión, cargas, deslizantes, auxiliares de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos,
 o materiales encapsulantes. Los compuestos pueden formularse de manera convencional, por ejemplo de manera
 60 similar a la usada para agentes terapéuticos conocidos. Las formulaciones orales que contienen un compuesto
 descrito en la presente memoria pueden comprender cualquier forma oral usada convencionalmente, incluyendo

comprimidos, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas, y líquidos orales, suspensiones o disoluciones. En los polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido, que está en mezcla con un compuesto finamente dividido. En comprimidos, un compuesto descrito en la presente memoria puede mezclarse con un vehículo que presenta las propiedades de compresión necesarias, en proporciones adecuadas, y compactarse en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta el 99% del compuesto.

Las cápsulas pueden contener mezclas de uno o más compuestos descritos en la presente memoria, con carga o cargas y/o diluyente o diluyentes inertes tales como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, de patata o de tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo (por ejemplo, celulosas cristalinas y microcristalinas), harinas, gelatinas, gomas, y similares.

Las formulaciones de comprimidos útiles pueden prepararse mediante métodos de compresión convencional, granulación húmeda o granulación seca, y pueden usar diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de la superficie (incluyendo los tensioactivos), agentes de suspensión o estabilizantes, farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma arábiga, goma de xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de baja fusión, y resinas de intercambio iónico. Los agentes modificadores de superficie incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de la superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales en la presente memoria pueden usar formulaciones estándar de retardo o de liberación prolongada para alterar la absorción del compuesto o compuestos. La formulación oral asimismo puede consistir en administrar un compuesto descrito en la presente memoria en agua o zumo de frutas, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario.

Los vehículos líquidos se pueden usar para preparar disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, y para administración por inhalación. Un compuesto de las presentes enseñanzas puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, amortiguadores, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, y osmorreguladores. Los ejemplos de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen, pero no se limitan a, agua (particularmente que contiene aditivos como se describe en la presente memoria, por ejemplo derivados de celulosa tales como una disolución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihidroxilados, por ejemplo glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para administración parenteral, el vehículo puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se usan en composiciones en forma líquida estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otros propelentes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son disoluciones o suspensiones estériles, se pueden usar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las disoluciones estériles asimismo se pueden administrar por vía intravenosa. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición farmacéutica se puede subdividir en una o más dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto. Las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas, o bolsitas que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de paquete. Dicha forma de dosificación unitaria puede contener de alrededor de 1 mg/kg de compuesto a alrededor de 500 mg/kg de compuesto, y puede administrarse en una dosis única o en dos o más dosis. Dichas dosis pueden administrarse de cualquier manera útil para dirigir el o los compuestos al torrente sanguíneo del receptor, incluyendo por vía oral, a través de implantes, parenteralmente (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectalmente, vaginalmente y transdérmicamente.

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado o trastorno de enfermedad en particular, se entiende que una dosis eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, y la gravedad de la afección que se está tratando, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo que está siendo tratado. En aplicaciones terapéuticas, se puede proporcionar un compuesto de las presentes enseñanzas a un paciente que ya padece una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosis que

se usará en el tratamiento de un individuo específico generalmente debe ser determinada subjetivamente por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen la condición específica y su estado, así como el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

5 En algunos casos, puede ser deseable administrar un compuesto directamente a las vías respiratorias del paciente, usando dispositivos tales como, pero sin limitarse a, inhaladores de dosis medida, inhaladores operados por la respiración, inhaladores de polvo seco multidosis, bombas, dispensadores de pulverización nebulizada accionados por compresión, dispensadores de aerosol, y nebulizadores de aerosol. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las presentes enseñanzas pueden formularse en una composición líquida, una composición sólida, o una composición de aerosol. La composición líquida puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas disueltos, parcialmente disueltos, o suspendidos en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, y puede administrarse, por ejemplo, mediante una bomba o un dispensador de pulverización nebulizada accionado por compresión. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, disolución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a modo de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas entremezclados con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial, y puede administrarse, por ejemplo, mediante un dispensador de aerosol o un dispositivo que rompe o perfora una cápsula que encierra la composición sólida y suministra la composición sólida para inhalación. La composición de aerosol puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas, propelentes, tensioactivos y codisolventes, y puede administrarse, por ejemplo, mediante un dispositivo medidor. Los propelentes pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA), u otros propelentes que sean fisiológica y ambientalmente aceptables.

25 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos o sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones asimismo se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones generalmente contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

30 Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunas formas de realización, la forma puede esterilizarse, y su viscosidad le permite fluir a través de una jeringa. La forma preferentemente es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se puede preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

40 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía transdérmica, es decir, administrarse a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los conductos corporales, incluyendo los tejidos epiteliales y mucosales. Dicha administración se puede llevar a cabo usando los compuestos de las presentes enseñanzas, que incluyen sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, disoluciones, y supositorios (rectales y vaginales).

45 La administración transdérmica se puede lograr mediante el uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto, tal como un compuesto descrito en la presente memoria, y un vehículo que puede ser inerte para el compuesto, puede ser no tóxico para la piel, y puede permitir la administración del compuesto para absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede adoptar cualquier cantidad de formas, tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. Asimismo pueden ser adecuadas las pastas compuestas de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contienen el compuesto. Se puede usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el compuesto en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el compuesto con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el compuesto. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la bibliografía.

55 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorios se pueden hacer de materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. Asimismo se pueden usar bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

60 Las formulaciones de lípidos o las nanocápsulas se pueden usar para introducir compuestos de las presentes enseñanzas en células hospedantes ya sea *in vitro* o *in vivo*. Las formulaciones de lípidos y las nanocápsulas se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

65 Para aumentar la efectividad de los compuestos de las presentes enseñanzas, puede ser deseable combinar un

compuesto con otros agentes eficaces en el tratamiento de la enfermedad diana. Por ejemplo, otros compuestos activos (es decir, otros ingredientes o agentes activos) eficaces en el tratamiento de la enfermedad diana pueden administrarse con compuestos de las presentes enseñanzas. Los otros agentes pueden administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes que los compuestos descritos en la presente memoria.

5 Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden ser útiles para el tratamiento o inhibición de una afección o trastorno patológico en un mamífero, por ejemplo un sujeto humano. En consecuencia, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para tratar o inhibir una afección o trastorno patológico al proporcionar a un mamífero un compuesto de las presentes enseñanzas que incluye su sal farmacéuticamente aceptable), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas en combinación o asociación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente eficaces para el tratamiento o inhibición de la afección o trastorno patológico.

15 Los ejemplos no limitativos de composiciones según la presente invención incluyen de alrededor de 0.001 mg a alrededor de 1000 mg de uno o más 1,3-bencenodiolos funcionalizados según la presente invención y uno o más excipientes; de alrededor de 0.01 mg a alrededor de 100 mg de uno o más 1,3-bencenodiolos funcionalizados según la presente invención y uno o más excipientes; y de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 10 mg de uno o más 1,3-bencenodiolos funcionalizados según la presente invención y uno o más excipientes.

20 Procedimientos

Los siguientes procedimientos se pueden usar para evaluar y seleccionar compuestos como agentes neuroprotectores contra la toxicidad del etanol y el amoníaco.

25 Cultivos celulares: Todos los compuestos se seleccionaron con cultivos de hipocampo disociados derivados de ratas embrionarias del día 18 como sistema de ensayo primario. Con esta preparación, las neuronas primarias se usaron para evaluar la toxicidad y la neuroprotección en un sistema experimental altamente relevante para la encefalopatía hepática (EH). En resumen, el tejido del hipocampo se obtuvo comercialmente a través de Brain Bits (Springfield, IL) y cultivos preparados como se describió anteriormente (Brewer, 1995). Las neuronas del hipocampo se colocaron en placas a baja densidad (10,000 células/pocillo) en un formato de 96 pocillos, y se mantuvieron en medio sin suero que consistía en Medio Neurobasal suplementado con B27 y GlutaMAX (Gibco). Se usarán placas recubiertas con poli-D-lisina pre-recubiertas debido a la adherencia y supervivencia de las neuronas del hipocampo y la glía en este soporte de matriz.

35 Ensayos de neuroprotección *in vitro*: La neuroprotección potente frente al estrés oxidativo asociado con el tratamiento con etanol y amoníaco es el objetivo principal en el tratamiento de la EH. El objetivo central de todos los ensayos neuroprotectores fue su relevancia para el estrés oxidativo relacionado con EH y otras enfermedades asociadas con el estrés oxidativo en general. Estos estudios usan ensayos fenotípicos de neuroprotección porque se desconocen la o las dianas moleculares que median la acción de las sustancias protectoras similares al cannabidiol. Tanto la cantidad de etanol y amoníaco usada en los ensayos, así como el tiempo de tratamiento y la duración del experimento, fueron diseñados para ser relevantes para EH (Ong et al., 2003). Además, todos los parámetros de tiempo empleados en estos estudios se determinaron empíricamente para que estuvieran dentro de los límites de los eventos tóxicos reversibles después del tratamiento con cannabidiol (Hamelink et al., 2005) y sustancias similares al cannabidiol, pero usando cantidades de etanol (30 mM) y amoníaco (acetato de amonio 300 μ M) que fueron relevantes para la enfermedad.

40 Con respecto a la toxicidad del etanol, una característica crítica fue la cantidad de etanol usada para tratar las neuronas del hipocampo. La concentración eficaz de trabajo de etanol que se determinó empíricamente para producir toxicidad en los cultivos del hipocampo fue 30 mM. Con respecto a los niveles de alcohol en sangre necesarios para producir intoxicación en humanos, esta cantidad de etanol produce intoxicación severa. Para una perspectiva establecida por el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, "consumo excesivo de alcohol" se ha definido como niveles de alcohol en sangre que exceden el 0.08 g por ciento (20 mM) o más. De este modo, la cantidad usada en el sistema de ensayo *in vitro* es relevante.

55 Con respecto a la toxicidad del amoníaco y la EH, la característica clínica importante de los niveles de amoníaco en la sangre se tomó de los estudios de Ong et al., 2003. En casos severos de EH (etapas 3 y 4), se observaron niveles de amoníaco arterial a 50-200 μ M. En todos los estudios actuales, se usó acetato de amonio para modelar la toxicidad del amoníaco (Warren, 1957). La concentración de trabajo de acetato de amonio usada en los presentes estudios de toxicidad aguda fue 300 μ M. No se produjo toxicidad adicional a partir de la observada con acetato de amonio 300 μ M cuando se ensayó con acetato de amonio hasta 1 mM. Además de ensayar la neuroprotección frente al acetato de amonio y el etanol por separado, asimismo se evaluó el efecto protector de los compuestos del programa ensayados contra la toxicidad producida por una combinación de etanol 30 mM y acetato de amonio 300 μ M para demostrar aún más la relevancia para la EH.

65

Colorantes vitales usados

La carboxifluoresceína (CFDA) se usó como una tinción vital para todos los estudios de neuroprotección. Con el uso del fluorímetro CytoFluor, se empleó el ensayo de CFDA para evaluar la viabilidad de las neuronas. La CFDA es un colorante que se vuelve fluorescente tras la entrada y escisión celular por las esterasas citosólicas (Petroski y Geller, 1994). La especificidad neuronal se obtiene en relación con los astrocitos debido a que el colorante escindido es extruido extracelularmente por la glía con el tiempo, mientras que el colorante en las neuronas permanece intracelular. La experiencia previa con este ensayo mostró una buena correlación con los recuentos de células neuronales teñidos inmunocitoquímicamente con anticuerpos de enolasa específicos de neuronas, un marcador de referencia para la identidad neuronal en cultivos complejos. Para evaluar aún más las respuestas de cultivo, se usó un método de yoduro de propidio como se describió previamente (Sarafian et al., 2002) para medir el número de células muertas. El yoduro de propidio se vuelve fluorescente cuando se une al ADN de las células muertas. Los cultivos fueron tratados dentro del período de vulnerabilidad del cultivo para toxinas relevantes para EH: entre los días 11 y 22 después de la siembra de las células en placas. Los agentes de ensayo se evaluaron con los dos ensayos durante un período de ensayo de 5 horas. Para todos los ensayos, se utilizó un formato de 96 pocillos. Para el cribado, se realizaron estudios de efecto frente al logaritmo de la concentración de 10 nM a 100 µM con 5 repeticiones. Los cultivos recibieron un cambio completo de medio antes del inicio del período de tratamiento. Los ensayos para la neuroprotección frente a acetato de amonio y etanol se evaluaron por separado y como una combinación de etanol 30 mM y acetato de amonio 300 µM para demostrar la relevancia para EH.

Detalles experimentales para el ensayo de CFDA (Petroski, R. E.; Geller, H. M Selective labeling of embryonic neurons cultures on astrocyte monolayers with 5(6)-carboxyfluorescein diacetate (CFDA). J. Neurosci. Methods 1994, 52, 23-32.): Los compuestos de la descripción se disolvieron hasta 10 mM en dimetilsulfóxido, y después se diluyeron con disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS; Sigma: D-5780) antes del ensayo. Se añadió un compuesto de la descripción a los cultivos de hipocampo durante un período de cinco horas. Los compuestos se ensayaron de 10 nM a 100 µM. Al final del período de ensayo, los cultivos se ensayaron para determinar la cantidad de viabilidad neuronal mediante el método de CFDA. Para el ensayo de viabilidad neuronal, se disolvió 1 mg de colorante de diacetato de 5,6-carboxifluoresceína (CFDA) (Sigma) en 100 ml de DPBS (Gibco: D-5780), y se mantuvo en la oscuridad hasta que se añadió a los cultivos de hipocampo. Después de un cambio completo de medio el día del ensayo, a cultivos de ensayo de hipocampo se añadieron 100 µl de disolución de colorante de CFDA durante 15 min de incubación a 37 grados en la oscuridad. Al final del período de incubación, el colorante se eliminó de los cultivos y se lavó una vez con 100 µl de DPBS. Después de la eliminación del primer lavado, se añadió un segundo lavado de DPBS al cultivo, y después se incubó durante 30 minutos para permitir la salida del colorante de la glía en los cultivos. Al concluir el período de eflujo de 30 minutos, se eliminó el medio de eflujo del cultivo, y se añadieron 100 µl de triton X al 0,1% en agua 100 a los cultivos antes de la lectura a Ex490/Em517 en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas (UFR).

Detalles experimentales para el ensayo de yoduro de propidio (Sarafian, T. A.; Kouyoumjian, S.; Tashkin, D.; Roth, M. D. Synergistic cytotoxicity of 9-tetrahydrocannabinol and butylated hydroxyanisole, Tox. Letters, 2002. 133, 171-179.): Los compuestos de la descripción se disolvieron en dimetilsulfóxido hasta 10 mM. Se realizaron diluciones seriadas a las concentraciones diana en disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS; Sigma: D-5780) antes del ensayo. Se añadió un compuesto de la descripción a los cultivos de hipocampo durante un período de ensayo de 5 horas. Los compuestos se ensayaron de 10 nM a 100 µM. Al final del período de ensayo, los cultivos se analizaron para determinar la cantidad de muerte celular mediante el método del yoduro de propidio. Se obtuvo una disolución madre de yoduro de propidio (PI) de 1 mg/ml (1,5 mM) de Sigma. El lote de PI se diluyó 1:30 en DPBS para una concentración de trabajo final de 50 µM. Después de eliminar el medio de crecimiento, se añadieron 50 µl de la disolución de PI 50 µM a los cultivos, y se dejaron incubar en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se evaluó la intensidad de fluorescencia de los cultivos a Ex536/Em590 nm en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas y como un % de los valores de control.

La neuroprotección potente es la acción definitoria que caracteriza el enfoque de este programa para el tratamiento de enfermedades neurológicas. En particular, estudios previos han indicado que el cannabidiol presenta acciones neuroprotectoras (Nagayama et al., 1999), lo que sugiere que los análogos de cannabidiol serían útiles en el tratamiento de la neurodegeneración. Además de los estudios de neuroprotección frente al etanol y el amonio, estudios adicionales sobre la eficacia de los compuestos del programa para prevenir la excitotoxicidad y el estrés oxidativo se relacionaron con aplicaciones neurológicas que incluyen epilepsia, enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático. Tanto la cantidad de glutamato como el peróxido de hidrógeno usados en los ensayos, así como el tiempo de tratamiento y la duración del experimento, fueron diseñados para ser relevantes para la epilepsia, una aplicación probable para compuestos similares al cannabidiol. Además, los parámetros de tiempo empleados en estos estudios se determinaron empíricamente para que estuvieran dentro de los límites de los eventos tóxicos reversibles, pero usando cantidades de glutamato y peróxido de hidrógeno que eran relevantes para la enfermedad. Con respecto a la toxicidad del glutamato, una característica crítica fue la duración del tratamiento de las neuronas del hipocampo. La razón para usar un tratamiento corto de 5 minutos con glutamato se basó en la

observación de Randall y Thayer (1992). Su estudio demostró que un tratamiento a corto plazo con glutamato produjo un aumento retardado pero sustancial del calcio intracelular que sobrecargó las neuronas y produjo la muerte celular. La razón es que esta explosión intensa de glutamato y la sobrecarga de calcio resultante es relevante para las convulsiones y, por lo tanto, fueron datos importantes para la captura en el ensayo de detección.

La cantidad de glutamato (30 μM) empleada en nuestro examen se basó en los niveles basales de glutamato observados en las medidas de microdiálisis del hipocampo de pacientes epileptógenos (Cavus et al., 2008). Con respecto al peróxido de hidrógeno, la cantidad empleada (10 μM) se detectó en el hipocampo de ratas después del estado epiléptico inducido por kainato (Jarrett et al., 2008). Para producir daño neuronal y muerte con estas cantidades de glutamato y peróxido de hidrógeno, los cultivos se cambiaron a un medio con un agotamiento significativo de componentes antioxidantes en el suplemento de medio definido B-27 justo antes del tratamiento con los compuestos. Esto se realizó para obtener una señal tóxica significativa y reproducible en las neuronas del hipocampo y porque la pérdida de control antioxidante puede ser un componente de la epileptogénesis (Waldbaum y Patel, 2010; Wu et al., 2010).

15 Detalles experimentales del ensayo de neuroprotección con yoduro de propidio:

Neuroprotección frente al estrés oxidativo: Los compuestos de la descripción se disolvieron hasta 10 mM en disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS; Sigma: D-5780) antes del ensayo. Para evaluar la neuroprotección frente al peróxido de hidrógeno, los cultivos de hipocampo del día 11 recibieron un cambio completo de medio que contenía 100 μl de medio neurobasal con B27 que no contenía antioxidantes. Veinticuatro horas después del cambio de medio, se iniciaron los estudios de neuroprotección con peróxido de hidrógeno. Se añadió un compuesto de la descripción a los cultivos de hipocampo durante un período de ensayo de 4 horas en concentraciones que oscilaron de 1 pM a 300 μM . Simultáneamente con el tratamiento de un compuesto de la descripción, se añadió peróxido de hidrógeno 10 μM durante el período de ensayo de 4 horas. Al final del período de ensayo, los cultivos se analizaron para determinar la cantidad de muerte celular mediante el método del yoduro de propidio. Se obtuvo una disolución madre de yoduro de propidio (PI) de 1 mg/ml (1,5 mM) de Sigma. El lote de PI se diluyó 1:30 en DPBS para una concentración de trabajo final de 50 μM . Después de eliminar el medio de crecimiento, se añadieron 50 μl de la disolución de PI 50 μM a los cultivos, y se dejaron incubar en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se evaluó la intensidad de fluorescencia de los cultivos a Ex536/Em590 nm en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas, y las CE50 se calcularon a partir de la respuesta a la dosis de los compuestos de la descripción.

Neuroprotección frente a la excitotoxicidad:

Para los estudios de neuroprotección de glutamato con el ensayo de yoduro de propidio, se realizaron varias modificaciones del método descrito para el ensayo de peróxido de hidrógeno. Para el ensayo de neuroprotección con glutamato, los cultivos de hipocampo del día 19 recibieron un cambio completo de medio que contenía 100 μl de medio neurobasal con B27 que no contenía antioxidantes. Veinticuatro horas después del cambio de medio, se iniciaron los estudios de neuroprotección con glutamato. Los cultivos del día 20 se trataron durante 5 minutos con glutamato 30 μM disuelto en DPBS. Después de este breve tratamiento, el medio que contiene el glutamato se eliminó de los cultivos y se añadió medio reciente con antioxidantes. El compuesto de la descripción se añadió entonces a los cultivos de hipocampo durante un período de ensayo de 4 horas en concentraciones que oscilaban entre 1 pM y 300 μM . Al final del período de ensayo, los cultivos se analizaron para determinar la cantidad de muerte celular mediante el método del yoduro de propidio. Se obtuvo una disolución madre de yoduro de propidio (PI) de 1 mg/ml (1.5 mM) de Sigma. El lote de PI se diluyó 1:30 en DPBS para una concentración de trabajo final de 50 μM . Después de eliminar el medio de crecimiento, se añadieron 50 μl de la disolución de PI 50 μM a los cultivos y se dejaron incubar en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se evaluó la intensidad de fluorescencia de los cultivos a Ex536/Em590 nm en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas, y las CE50 se calcularon a partir de la respuesta a la dosis del compuesto de la descripción.

50 Detalles experimentales del ensayo de neuroprotección con CFDA:

Neuroprotección frente al estrés oxidativo:

Los compuestos de la descripción se disolvieron hasta 10 mM en disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS; Sigma: D-5780) antes del ensayo. Para evaluar la neuroprotección frente al peróxido de hidrógeno, los cultivos de hipocampo del día 11 recibieron un cambio completo de medio que contenía 100 μl de medio neurobasal con B27 que no contenía antioxidantes. Veinticuatro horas después del cambio de medio, se iniciaron los estudios de neuroprotección con peróxido de hidrógeno. El compuesto de la descripción se añadió a los cultivos de hipocampo del día 12 durante un período de ensayo de 4 horas en concentraciones que oscilaban entre 1 nM y 300 μM . Simultáneamente con el tratamiento del compuesto de la descripción, se añadió peróxido de hidrógeno 10 μM durante el período de ensayo de 4 horas. Al final del período de ensayo, los cultivos se evaluaron para determinar la cantidad de viabilidad neuronal mediante el método del CFDA. Para el ensayo de viabilidad neuronal, se disolvió 1 mg de colorante de diacetato de 5,6-carboxifluoresceína (CFDA) (Sigma) en 100 ml de DPBS (Gibco: D-5780), y se mantuvo en la oscuridad hasta que se añadió a los cultivos de hipocampo. Después de un cambio completo del medio de los cultivos

de ensayo del hipocampo del día 12, se añadieron 100 μ l de disolución de colorante CFDA durante 15 minutos de incubación a 37 grados en la oscuridad. Al final del período de incubación, el colorante se eliminó de los cultivos y se lavó una vez con 100 μ l de DPBS. Después de la eliminación del primer lavado, se añadió un segundo lavado de DPBS al cultivo, y después se incubó durante 30 minutos para permitir la salida del colorante de la glía en los cultivos. Al concluir el período de eflujo de 30 minutos, se eliminó el medio de eflujo del cultivo, y se añadieron 100 μ l de triton X al 0.1% en agua 100 a los cultivos antes de la lectura a Ex490/Em517 en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas (UFR), y las CE50 se calcularon a partir de la respuesta a la dosis del compuesto de la descripción.

5

10 Neuroprotección frente a la excitotoxicidad:

Para los estudios de neuroprotección con glutamato con el ensayo de CFDA, se realizaron varias modificaciones del método descrito para el ensayo de peróxido de hidrógeno. Para el ensayo de neuroprotección con glutamato, los cultivos de hipocampo del día 19 recibieron un cambio completo de medio que contenía 100 μ l de medio neurobasal con B27 que no contenía antioxidantes. Veinticuatro horas después del cambio de medio, se iniciaron los estudios de neuroprotección con glutamato. Los cultivos del día 20 se trataron durante 5 minutos con glutamato 30 μ M disuelto en DPBS. Después de este breve tratamiento, el medio que contiene el glutamato se eliminó de los cultivos, y se añadió medio reciente con antioxidantes. El compuesto de la descripción se añadió entonces a los cultivos de hipocampo durante un período de ensayo de 4 horas en concentraciones que oscilaban de 1 pM a 300 μ M. Al final del período de ensayo, los cultivos se evaluaron para determinar la cantidad de viabilidad neuronal mediante el método del CFDA. Para el ensayo de viabilidad neuronal, se disolvió 1 mg de colorante de diacetato de 5,6-carboxifluoresceína (CFDA) (Sigma) en 100 ml de DPBS (Gibco: D-5780), y se mantuvo en la oscuridad hasta que se añadió a los cultivos de hipocampo. Después de un cambio completo del medio de los cultivos de ensayo del hipocampo del día 20, se añadieron 100 μ l de disolución de colorante CFDA durante 15 minutos de incubación a 37 grados en la oscuridad. Al final del período de incubación, el colorante se eliminó de los cultivos y se lavó una vez con 100 μ l de DPBS. Después de la eliminación del primer lavado, se añadió un segundo lavado de DPBS al cultivo, y después se incubó durante 30 minutos para permitir la salida del colorante de la glía en los cultivos. Al concluir el período de eflujo de 30 minutos, se eliminó el medio de eflujo del cultivo, y se añadieron 100 μ l de triton X al 0.1% en agua 100 a los cultivos antes de la lectura a Ex490/Em517 en un fluorímetro CytoFluor. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas (UFR), y las CE₅₀ se calcularon a partir de la respuesta a la dosis del compuesto de la descripción. Los resultados se expresaron en unidades fluorescentes relativas, y las CE₅₀ se calcularon a partir de la respuesta a la dosis del compuesto de la descripción.

15

20

25

30

Prevención de incrementos de especies oxigenadas reactivas asociados con peróxido de hidrógeno

Para estudiar el incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas después del tratamiento con el agente de estrés oxidativo peróxido de hidrógeno, se usaron cultivos corticales cerebrales del día 14. Antes del tratamiento, el medio de los cultivos se reemplazó por medio basal neural B27 sin antioxidantes durante 18 horas. Para detectar las ROS producidas por el peróxido de hidrógeno, las neuronas del hipocampo se incubaron con el colorante fluorescente diacetato de carboxi-2',7'-difluorodihidrofluoresceína (CDFFDA) obtenido de Molecular Probes (nº de Catálogo C13293). El colorante se disolvió en dimetilsulfóxido a una concentración de 10 mM como disolución madre de trabajo. Esta disolución madre de CDFFDA se diluyó 1:1000 en DPBS, y se añadió a los cultivos durante una hora a 37°C. Después de una hora de carga del colorante, los cultivos se lavaron dos veces con DPBS. Los cultivos cargados con el colorante sensible a ROS se volvieron a colocar entonces en medio basal neural medio B27 sin antioxidantes, antes del tratamiento con los compuestos de la descripción. Los cultivos se trataron con una respuesta a la dosis a los compuestos de la descripción, y entonces se colocaron nuevamente en la incubadora para reequilibrar el medio (10 minutos). Los cultivos se trataron entonces con peróxido de hidrógeno 30 μ M durante tres horas, y la fluorescencia se midió a Ex/Em 485/508. La fluorescencia de fondo se restó de los valores obtenidos de los pocillos sin células.

35

40

45

Ensayos relacionados con las convulsiones: Estudios previos han indicado que el cannabidiol puede prevenir las convulsiones (Consroe y Wolkin, 1977). Otra forma de evaluar los compuestos relacionados con el cannabidiol es por sus efectos anticonvulsivos.

50

Ensayo de convulsión máxima inducida eléctricamente: El ensayo más definitivo para la actividad anticonvulsiva es el ensayo de convulsión máxima inducida eléctricamente (MES) (Swinyard, E.A. Laboratory evaluation of antiepileptic drugs: review of laboratory methods, *Epilepsia*, 1969, 10, 107-119.). Este modelo, que es altamente predictivo de la eficacia en la epilepsia humana, se usa para demostrar la actividad anticonvulsiva en ratones después de la administración i.p. y en ratas después de la administración oral. Con ambos ensayos de roedores, la duración de la acción es de gran importancia, así como la potencia de la respuesta.

55

60

Los resultados para compuestos representativos según la presente invención se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Compuestos ejemplificativos de la descripción y sus potencias en ensayos de actividad neuroprotectora en cultivos de hipocampo

Número de ejemplo	NP* frente a etanol PI	NP* frente a etanol CFDA	NP** frente a AmAc PI
	CE ₅₀		
1	2 µM	5 µM	3 µM
2	46 nM	175 nM	38 nM
3	20 nM	30 nM	50 nM
Número de ejemplo	NP** frente a AmAc CFDA	NP*** frente a etanol+ AmAc PI	NP*** frente a etanol+ AmAc CFDA
	EC ₅₀		
1	2 µM	1.2 µM	3 µM
2	61 nM	203 nM	127 nM
3	105 nM	61 nM	87 nM

5 *NP = Neuroprotección frente a etanol 30 mM en cultivos de hipocampo

**NP = Neuroprotección frente a acetato de amonio 300 µM (AmAc) en cultivos de hipocampo

***NP = Neuroprotección frente a etanol 30 mM más acetato de amonio 300 µM en cultivos de hipocampo

10 CE₅₀ = la concentración del compuesto de la descripción requerida para producir el 50% del valor de protección máxima observada (nivel de control).

15 Los niveles de protección de eficacia total se definen como valores que no fueron estadísticamente diferentes de los controles no tratados.

Perfil farmacocinético de compuestos ejemplificativos de la descripción.

20 El perfil farmacocinético de los compuestos de la descripción se determina en ratones CD1 administrando dosis IV y PO de los compuestos de la descripción a los ratones CD1. Se extraen muestras de plasma a 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, y 24 horas para determinar la concentración en plasma de los compuestos de la descripción. Se recogieron muestras de cerebro y LCR a las 0.25 horas, 2 horas y 8 horas después de la dosificación. Las dosis IV se prepararon como disoluciones en 5% de dimetilacetamida (DMAC), 5% de Solutol HS 15 y 90% de disolución salina a 0.4 mg/ml. Las dosis PO se prepararon como disoluciones en 5% de dimetilacetamida (DMAC), 5% de Solutol HS 15 y 90% disolución salina a 1 mg/ml. Los resultados experimentales para compuestos ejemplificativos de la descripción se describen en las tablas 6-9 y en las figuras 1 y 2.

Tabla 6 (figura 1): Parámetros PK de KLS-13019 (ejemplo 2) después de una dosis IV de 2 mg/kg en ratones CD1.

Parámetros PK	Unidad	Valor
CL	l/h/kg	4.55
V _{ss}	l/kg	3.19
AUC _{last}	h*ng/ml	431
AUC _{INF}	h*ng/ml	440
Terminal t _{1/2}	h	3.24
MRT _{INF}	h	0.702

30 Tabla 7 (figura 1): Parámetros PK de KLS-13019 (ejemplo 2) después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones CD1.

Parámetros PK	Unidad	Valor
T _{max}	h	0.250
C _{max}	ng/ml	1089
AUC _{last}	h*ng/ml	1436
AUC _{INF}	h*ng/ml	1475
Terminal t _{1/2}	h	5.36
F	%	67.1

35 Tabla 8 (figura 2): Parámetros PK de KLS-13019 (ejemplo 2) después de una única administración PO de 10 mg/kg en ratones CD1 para determinar la penetración cerebral y LCR.

Parámetros PK	Unidad	Valor
T _{max}	h	0.250

ES 2 791 291 T3

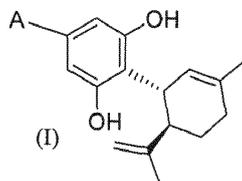
Parámetros PK	Unidad	Valor
C_{max}	ng/ml	565
AUC_{last}	$h \cdot ng/ml$	617
AUC_{INF}	$h \cdot ng/ml$	627
Terminal $t_{1/2}$	h	5.31

Tabla 9 (figura 2): Datos individuales y medios de la concentración cerebral y LCR frente al tiempo de KLS-13019 (ejemplo 2) después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones CD1.

	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/ml)			Media (ng/ml)	SD	CV (%)
		Individuales					
Cerebro	0.25	581	650	177	469	256	54.4
	2	162	181	34.9	126	79.4	63.1
	8	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
LCR	0.25	13.0	10.6	3.24	8.95	5.09	56.8
	2	3.60	3.00	1.35	2.65	1.17	44.0
	8	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
Cerebro/LCR	0.25	44.7	61.3	54.6	53.5	8.37	15.6
	2	45.0	60.3	25.9	43.7	17.3	39.5
	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cerebro/Plasma (%)	0.25	80.1	87.4	78.7	82.1	4.66	5.67
	2	115	136	101	117	17.6	15.0
	8	NA	NA	NA	BQL	NA	NA
LCR/Plasma (%)	0.25	1.79	1.42	1.44	1.55	0.208	13.4
	2	2.55	2.26	3.91	2.91	0.884	30.4
	8	NA	NA	NA	BQL	NA	NA

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula (I):

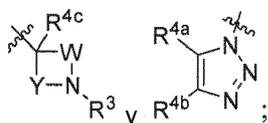


5

incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, y complejos del mismo, en el que:



en la que R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en



15

W es $(CH_2)_m$;

m es 1 o 2;

20

Y es $(CH_2)_q$;

q es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

25

R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en COR^5 , CO_2R^6 , $CONR^{7a}R^{7b}$, $SO_2NR^{7a}R^{7b}$ y SO_2R^8 ;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

30

R^{4c} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y OH;

R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

35

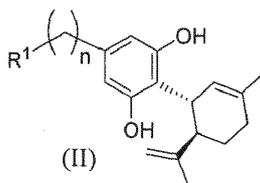
R^6 es alquilo de C_{1-6} ;

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; y

40

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} .

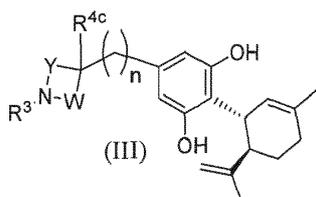
2. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula (II):



45

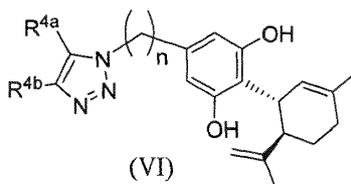
incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, y complejos del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (III):



incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, y complejos del mismo.

- 5 4. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula (VI):



incluyendo hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, y complejos del mismo.

10

5. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

5-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-2-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)benceno-1,3-diol;

15

1-(3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidín-1-il)etanona;

3-(3,5-dihidroxi-4-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)bencil)azetidín-1-carboxilato de etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

6. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que está marcado isotópicamente con 1 a 10 átomos de deuterio.

25

7. Composición que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1.

8. Composición según la reivindicación 7, que comprende además por lo menos un excipiente.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o composición según la reivindicación 7 u 8, para la utilización en el tratamiento o la prevención de: (a) encefalopatía hepática, (b) una enfermedad con estrés mediado por radicales libres y estrés oxidativo en su etiología, o (c) una afección asociada con (b).

30

Figura 1

Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de KLS-13019 después de una única administración IV y PO en ratones CD1 (N=3/punto de tiempo)

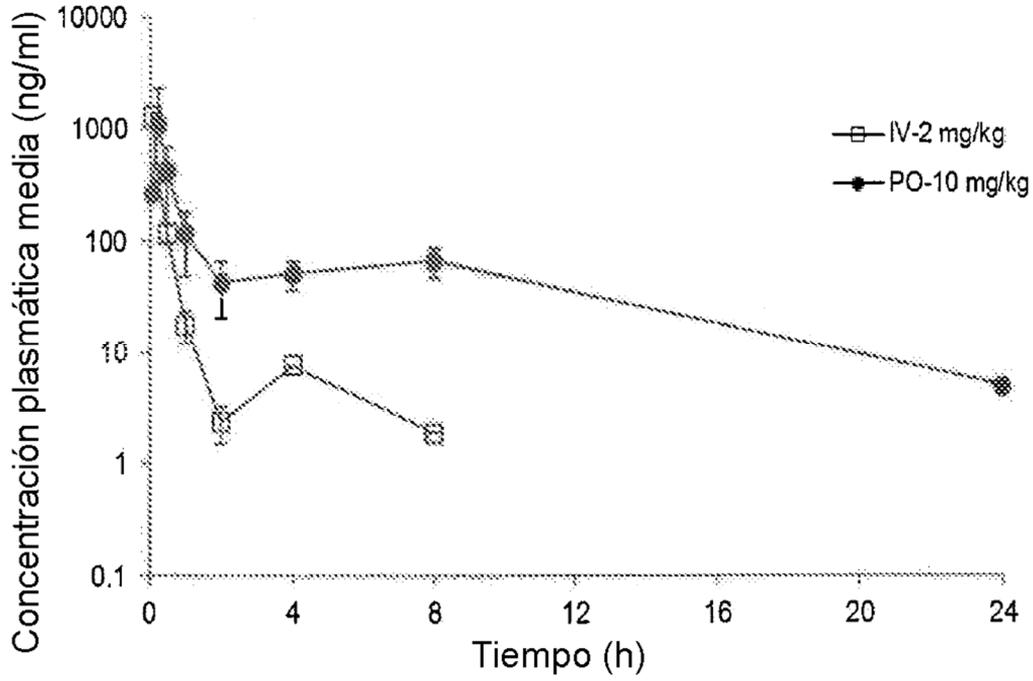


Figura 2

Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de KLS-13019 después de una única administración PO 10 mg.kg en ratones CD1 (N=3/punto de tiempo)

